FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973

N°

110

# THESE

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

**Alain CORFA**

NÉ LE 18 MARS 1946 A ROCHEFORT S/MER (Charente-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

# APPORT DE LA BIOLOGIE AU DIAGNOSTIC DES CHOLOSTASES ET DES NEOPLASIES HEPATIQUES

# ESSAI D'ANALYSE DISCRIMINANTE

Président : Monsieur J. LOYGUE Professeur

Imprimerie Mécanographique Daguerre
19, Rue Daguerre - Paris 14e

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0003

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1973 N°

# THESE

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

**Alain CORFA**

NÉ LE 18 MARS 1946 A ROCHEFORT S/MER (Charente-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

# APPORT DE LA BIOLOGIE AU DIAGNOSTIC DES CHOLOSTASES ET DES NEOPLASIES HEPATIQUES

# ESSAI D'ANALYSE DISCRIMINANTE

Président : Monsieur J. LOYGUE Professeur

Imprimerie Mécanographique Daguerre
19, Rue Daguerre - Paris 14e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

°

## Professeurs titulaires

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | ANDRE R. | Hématologie | MM. | HUGELIN A. | Physiologie |
| | BRISSAUD H. | Pédiatrie | | LAPLANE R. | Pédiatrie |
| | BROCARD R. | Médecine | | LE LORIER G. | Obstétrique |
| | CAROLI J. | Médecine | | LŒPER J. | Médecine expérimentale – Immunologie |
| | CATINAT J. | Cardiologie | | | |
| | CERBONNET G. | Chirurgie | | LOYGUE J. | Chirurgie |
| | CHERIGIE Ed. | Radiologie | | MAROIS M. | Histologie |
| | CHIGOT P. L. | Chirurgie infantile | | MERGER R. | Obstétrique |
| | | | | MILHAUD G. | Biophysique |
| | CONTAMIN Fr. | Neurologie | | NICK J. | Neurologie |
| | CONTE M. | Médecine | | ORCEL L. | Anatomie pathologique |
| | DAGUET L. | Bactériologie | | | |
| | DEBRAY J. | Médecine | | PERRAULT M. | Médecine |
| | FLABEAU F. | Chirurgie | | POLONOVSKI Cl. | Pédiatrie |
| | GERBEAUX J. | Thérapeutique | | POLONOVSKI J. | Biochimie |
| | GOSSET J. | Chirurgie | | RICHET G. | Néphrologie |
| | | | | WOLFROMM R. | Médecine |

## Professeurs sans chaire

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | BRICOUT F. | Bactério-Virologie | MM. | GOLVAN Y. J. | Parasitologie |
| | | | | LESTRADET H. | Pédiatrie |
| | CHALUT J. | Radiologie | | PICARD J. | Biochimie |
| Mme | CHAPUT A. | Stomatologie | | ROUX Ch. | Embryologie |
| MM. | DUHAMEL G. | Hématologie | | PIERON R. | Pneumo-Phtisiologie |
| | GIRARD F. | Physiologie | | | |

## MAITRES de CONFERENCES

| | | |
|---|---|---|
| MM. | AKOUN G. | Médecine |
| | AMSTUTZ P. | Réanimation |
| | APOIL A. | Orth. Traum. |
| | ARDAILLOU R. | Physiologie |
| | ATTAL | Pédiatrie |
| | BAUX S. | Chirurgie |
| | BOURY G. | Chirurgie |
| | CHEYMOL G. | Pharmacologie |
| | CHOUARD Cl. | O.R.L. |
| | CLOAREC M. | Médecine |
| Mme | COMBRISSON A. | Hématologie |
| MM. | DECROIX G. | Pneumo-Phtisio |
| | DELIGNE P. | Anesthésiologie |
| | DOYON D. | Radiologie |
| | DRY J. | Médecine |
| | FOUET P. | Thérapeutique |
| | GAUTIER H. | Physiologie |
| | FONTAINE J.L. | Pédiatrie |
| | GRUNER M. | Chirurgie infantile |
| | GUILMET Cl. | Anesthésiologie |
| | GUIRAUDON G. | Anatomie |
| | HERMAN D. | Médecine |
| | HUGUET Cl. | Chirurgie |
| MM. | HUGUIER M. | Chirurgie |
| | KRULIK M. | Méd. G$^{le}$ |
| | LASFARGUES G. | Pédiatrie |
| | LAUGIER A. | Radiologie |
| | LEVY V.G. | Médecine |
| | MALAFOSSE M. | Chirurgie |
| | MENSCH B. | Biophysique |
| | MERY J. PH. | Néphrologie |
| Mme | MIGNON Fr. | Néphrologie |
| MM. | NAJMANN A. | Hématologie |
| | NICOLLE M. | Neurologie |
| | OPOLON J. | Médecine |
| | PAQUELIN Fr. | O.R.L. |
| | PISSARRO B. | Méd. Préventive |
| | RAMPINI Cl. | Biochimie |
| | RICHARDET J.M. | Pédiatrie |
| | ROLAND J. | Anat. Pathologie |
| | SALAT J.J. | Obstétrique |
| | SALMON CH. | Hématologie |
| | SANTARELLI J. | Obstétrique |
| | WARGON H. | Méd. expériment. |
| | WEINMANN S. | Biochimie |
| | WITCHITZ S. | Cardiologie |

## Enseignants Associés

| | | |
|---|---|---|
| M.C.A. Associé | ELIAKIS Em. | Médecine légale |

## Enseignants Contractuels

| | | |
|---|---|---|
| M.C.A. | M. KIRSCH F. | Physiologie biochimique |

## Chargés d'Enseignement

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | BENOIST | Rhumatologie | MM. | DUNET | Endocrinologie |
| | BRUEZIERE | Chirurgie Infantile | | LOFFREDO | Obstétrique |
| | CRISTOL | Cardiologie | | SALOMON | Rhumatologie |

## Attachés d'Enseignement

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | CASASSUS | Cardiologie | MM. | HIVET | Chirurgie |
| | COUVREUR | Thérapeutique | | MIGNOT | Neurologie |
| | DES LAURIERS | Neurologie | | SAUVAN | Cardiologie |
| | GALLOUEDEC | Pneumologie | | VANNIER | Pneumologie |

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur LOYGUE

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine

qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse
Avec notre plus profond respect.

A Monsieur le Docteur TOULET

Chef de service de Gastro-entérologie
de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

qui a bien voulu nous guider dans l'élaboration de cette thèse.
Ses conseils avisés ne nous ont jamais manqués. Qu'il trouve
ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MILHAUD

Chef du service des Explorations fonctionnelles
par les Radio-Isotopes de l'Hôpital Saint-Antoine,

qui nous a donné le goût de la biologie.
En signe de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le docteur G. PLOMTEUX

Biologiste de la Faculté de Médecine de Liege (Belgique).

A Monsieur le docteur R. LACOURBE

Médecin-chef de l'Hôpital International de l'Université de Paris,

qui nous a accueilli dans son Hôpital pendant notre stage-interné.

A Madame le docteur LODS

Chef du laboratoire de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A Monsieur le professeur DUBOIS

Chef du service de chirurgie de l'Hôpital International de l'Université de Paris .

A Monsieur le docteur ABIVEN

Médecin chef de service à l'Hôpital International de l'Université de Paris,

avec toute notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le docteur RACT

Médecin chef de service de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A Monsieur le docteur TRIC

Médecin chef de service de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A Monsieur le docteur DUCHESNE

Chef du Service de Réanimation de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

Aux médecins du Service de gastro-entérologie
de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A Mademoiselle le docteur BONFANTE,

Médecin assistant de l'Hôpital International de
l'Université de Paris.

A Monsieur le docteur ASSELOT,

Médecin assistant de l'Hôpital International de
l'Université de Paris.

A Monsieur le docteur PERCEVAULT,

Médecin de l'Hôpital International de l'Université de Paris,

avec toute notre respectueuse amitié.

A Monsieur le docteur PICHARD,

Médecin de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A tous mes amis,

internes de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

A tous mes amis

du Laboratoire de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

# P L A N


| | |
|---|---|
| Chapitre I | : Exposé des buts |
| Chapitre II | : Remarques préliminaires |
| Chapitre III | : Matériel d'étude |
| Chapitre IV | : Valeur discriminative des tests biologiques pris isolément. |
| Chapitre V | : Etablissement de la fonction discriminante (Analyse multi-factorielle) |
| Chapitre VI | : Application de la fonction discriminante au matériel d'étude. Vérifications et apport de cette fonction au diagnostic. |
| Chapitre VII | : Synthèse |
| Chapitre VIII | : Conclusions |

Chapitre I

## EXPOSE DES BUTS

Nous essaierons de montrer que la biologie, à condition que ses éléments soient considérés non pas isolément, mais dans un ensemble, peut être d'un apport intéressant à l'élaboration du diagnostic, voire même être parfois l'élément majeur du diagnostic, dans les cholostases et les néoplasies hépatiques.

Chapitre II

# REMARQUES PRELIMINAIRES

## I - POURQUOI UNE ETUDE MULTI-FACTORIELLE

Nous montrerons que l'étude isolée des paramètres biologiques ne permet pas dans les cas qui nous préoccupent (cholostases hépatiques d'origine intra-hépatique, d'origine extra-hépatique et néoplasies hépatiques), d'apporter un argument diagnostic fiable dans de nombreux cas.

Plusieurs études de type analyse multi-factorielle, ont été effectuées. Nous n'avons pas ici la prétention ni de les exposer toutes, ni d'en donner plus qu'un simple aperçu.

En 1955, A. Charbonnier et coll. [9] ont été les premiers à grouper plusieurs paramètres biologiques dans le cadre d'une étude pluri-factorielle.

A partir de l'électrophorèse des protides, ils ont montré que l'on obtenait par l'étude simultanée de ces paramètres une bien meilleure discrimination que celle donnée par chaque paramètre pris isolément.

En 1960, J. Caroli et A. Charbonnier[8], sans faire vraiment une analyse multi-factorielle, à partir d'éléments cliniques, biologiques, laparoscopiques et radiologiques, donnaient des arguments très discriminatifs dans les ictères néoplasiques.

En 1971, Romeder, Guille, Hecht, Garçon et Giard[5] retenaient plusieurs paramètres essentiellement cliniques et laparoscopiques auxquels ils appliquaient deux types d'analyse mathématiques. Sur un groupe test la probabilité de bons diagnostics était de 80 %.

En 1965, Vichnewsky et coll. avaient faits une étude statistique en utilisant des machines à calculer, à partir de 400 malades et en retenant 150 éléments cliniques biologiques, radiologiques et instrumentaux. Il y avait une erreur sur 110 ictères médicaux et 12 sur 290 ictères mécaniques.

En 1971, G. Plomteux et J. Toulet[4] définissaient deux enzymogrammes qu'ils donnaient comme caractéristiques des atteintes hépatiques de type néoplasiques. Pour ce faire, ils estimaient nécessaire d'effectuer de nombreux dosages biologiques. Plus récemment dans une communication (non encore publiée) à la tribune de la Société Française de Gastro-Entérologie, ces deux auteurs présentaient une étude utilisant pour le diagnostic des cholostases et des néoplasies le principe de l'analyse canonique appliquée à 27 paramètres biologiques. Cette étude effectuée sur ordinateurs permet d'espérer un pourcentage de bons diagnostics supérieur à 95 %.

Nous avons trouvé, dans les travaux de ces auteurs, les arguments pour entreprendre à notre tour une analyse multi-factorielle.

## II - OPTIONS PERSONNELLES

Nous n'avons retenu que des paramètres biologiques pour notre analyse multi-factorielle.

Nous pensons que le diagnostic doit être établi à partir de la confrontation des divers moyens d'investigation, clinique, biologiques, radiologiques, endoscopiques, scintigraphiques et laparoscopiques.

Pour nous, la biologie ne doit être qu'un des éléments du diagnostic.

D'autre part, nous n'utiliserons que des paramètres biologiques établis à partir d'une seule détermination. Ceci pour deux raisons :

1°) Parce que, par souci d'unicité, nous ne voulons étudier ensemble que des éléments de même type, c'est-à-dire ici des éléments simples.

2°) Parce que, d'utiliser dans notre étude une épreuve comme la B.S.P. n'apporterait aucun élément supplémentaire et reviendrait en fait à se priver d'un élément diagnostic précieux, pris isolément puisqu'il permet de faire le diagnostic des cholostases dans plus de 86 % des cas alors qu'il n'est d'aucune valeur discriminative dans les néoplasies hépatiques. Pour les mêmes raisons, nous n'avons pas retenu les épreuves de traversée au galactose ou au benzoate de soude.

## III - ORIGINE DES DOSSIERS

Les dossiers que nous avons retenus proviennent de malades hospitalisés dans les différents services de Médecine, de Chirurgie et de Réanimation, de l'Hôpital International de l'Université de Paris.

Les prélèvements biologiques ont été effectués sous le contrôle du laboratoire de l'Hôpital International de l'Université de Paris et les dosages en ont été effectués à Liège (Belgique) sous la surveillance du docteur G. PLOMTEUX dans le Laboratoire de Chimie médicale du Professeur C. HEUSGHEM.

Chapitre III

# MATERIEL D'ETUDE

## I - MATERIEL HUMAIN

### 1° - Critère de sélection

N'ont été retenus que des dossiers pour lesquels le diagnostic a pu être posé de façon absolue. Pour chaque catégorie de dossiers étudiés nous donnerons les éléments d'investigation utilisés dans la recherche du diagnostic et l'élément ayant permis d'assurer formellement le diagnostic

### 2° - Cholostases d'origine intra-hépatique, de traitement non chirurgical

Nous n'avons retenu sous cette appellation générique que des hépatites cholostatiques pures ou cholostatiformes

Par hépatite cholostatique pure, nous entendons une hépatite dont, aux bilans biologiques faits dès les premiers jours de la maladie, il n'est jamais retrouvé d'élévation sensible des tests classiques de cytolyse et d'inflammation mais, au contraire, des élévations importantes des tests rétentionnels.

Par hépatite cholostatiforme, nous entendons une hépatite présentant plus d'une semaine après le début de la maladie une élévation nette des tests rétentionnels. Nous avons peut-être classé dans ce groupe, des hépatites cholostatiques pures, pour lesquelles nous n'avions dans les dix ou quinze premiers jours, aucun élément biolo-

gique Nous n'avons retenu dans ce sous-groupe, que des hépatites cholostatiformes peu inflammatoires et peu cytolytiques pour lesquelles le diagnostic n'était pas évident

A - Eléments d'investigation mis en œuvre

Nous avons retenu 28 dossiers représentant 72 bilans biologiques complets. Nous ne parlerons évidemment pas ici de notre technique d'analyse multi-factorielle, objet, en partie au moins, de notre étude

Il s'agissait de 13 femmes et de 15 hommes dont la moyenne d'âge était de 43 - 36 ans (avec un écart-type de 17,38)

Tous les patients ont bénéficié des investigations cliniques et biologiques habituelles (Bilirubine, transaminases, Phosphatases alcalines, électrophorèse des protides, taux de prothrombine et six tests de floculation).

23 patients ont bénéficié d'une ou plusieurs études fonctionnelles de l'épuration de la Brome-Sulfono-Phtaléine. Dans 7 cas l'orientation diagnostique était douteuse ou erronnée, et conduisait pour 4 patients à un diagnostic erronné

18 patients ont bénéficié d'une laparoscopie, avec prélèvement hépatique quand cela était possible Dans 5 cas l'orientation proposée était douteuse ou erronnée

3 patients ont bénéficié d'une cholangiographie rétrograde par cathéterisme endoscopique de la papille

Enfin, 5 patients ont subi une intervention avec prélèvement hépatique per-opératoire

Dans deux cas on s'abstiendra d'investigations poussées du fait de l'âge et de l'état des malades L'évolution de la maladie en permettant dans un cas de pratiquer une biligraphie qui montrera la bonne perméabilité des voies biliaires, dans l'autre une Ponction-Biopsie permettra d'assurer alors le diagnostic

B - Eléments ayant assuré le diagnostic

Dans 20 cas, le diagnostic a été assuré par la conjonction des épreuves biologiques classiques, de la clinique, et dans la majorité des cas des résultats de l'épreuve à la B S P et de la laparoscopie La ponction - biopsie hépatique, quand elle a eu lieu, a toujours permis le diagnostic

Dans un cas il a été assuré par une cholangiographie rétrograde

Dans cinq cas, par une laparotomie exploratrice avec prélèvement hépatique.

Dans deux cas, l'évolution de la maladie a permis d'apporter le diagnostic (en permettant dans un cas une biligraphie)

C'est-à-dire que dans huit cas le diagnostic n'a pu être assuré soit dans un délai normal, soit par les moyens d'investigations relativement simples employés habituellement

## 3° - Cholostases d'origine extra-hépatique et de traitement chirurgical

Nous avons retenu sous cette appellation générique, les affections extra-hépatiques siégeant au niveau des voies biliaires extra-hépatiques et provoquant une rétention biliaire.

Nous utiliserons indifféremment pour ce groupe d'affection les termes de cholostase extra-hépatique ou de cholostase chirurgicale.

A - Note préliminaire

Nous avons étudié 30 dossiers représentant 41 bilans biologiques complets

Il s'agissait de 15 femmes et de 15 hommes dont la moyenne d'âge était de 65 - 42 ans (avec un écart-type de 12.66)

Dans 6 cas l'intervention a permis de découvrir de minimes métastases hépatiques. Le Syndrome d'Obstacle extra-hépatique était cependant prédominant et l'intervention restait parfaitement justifiée.

Ces 30 malades se décomposaient ainsi :

- 4 cholostases par compression ganglionnaire d'origine métastatique au niveau du pédicule hépatique.
- 4 cholostases par compression loco-régionale néoplasique au niveau du pédicule hépatique.
- 2 cholostases par rétrécissement scléreux non néoplasique de la voie biliaire principale.
- 2 cholostases par ampullome Vatérien
- 9 cholostases par Lithiase du cholédoque
- 8 cholostases par Cancer de la tête du Pancréas
- 1 cholostase par kyste de la tête du Pancréas.

B - Eléments d'investigation mis en œuvre.

Tous les patients ont bénéficié des investigations cliniques et biologiques habituelles (cf. parag. 3°).

6 patients ont bénéficié d'une laparoscopie

4 patients ont bénéficié d'une scintigraphie

10 patients ont bénéficié d'une épreuve à la B.S.P.

9 patients ont bénéficié d'explorations radiologiques (Biligraphies, Artériographies, Exploration du cadre duodénal).

25 patients ont été opérés.

C - Eléments ayant assuré le diagnostic

Dans 25 cas, le diagnostic a été assuré par une intervention chirurgicale. A noter que dans 3 cas c'est l'intervention qui a permis de faire le diagnostic que les autres moyens d'investigation n'avaient pas permis de faire suspecter.

Dans 2 cas il a été confirmé par une vérification nécropsique anatomo-pathologique.

Dans 3 cas les malades ont été opérés à l'extérieur de l'Hôpital, mais le diagnostic ne posait pas de problèmes.

### 4° - 4° - Néoplasies hépatiques

Nous n'avons pas retenu dans ce groupe les 6 dossiers précédemment étudiés avec les cholostases d'origine extra-hépatiques.

Il s'agissait de 20 femmes et de 28 hommes dont l'âge moyen était de 68 - 81 ans (écart-type 10 73)

Ces 48 dossiers représentaient 54 bilans biologiques.

Ils se décomposaient ainsi

a) Dans 38 cas le cancer initial était connu. Il y avait :

1 cancer de l'ovaire
1 cancer de l'œsophage
1 cancer de la prostate
1 cancer du pylore
2 cancers du colon
3 cancers du sein
4 cancers broncho-pulmonaires
6 cancers de l'estomac
8 cancers du pancréas
11 cancers du rectum.

b) Dans 5 cas il s'agissait indubitablement de métastases hépatiques mais le cancer initial n'a pu être déterminé avec certitude.

c) Dans 5 cas le diagnostic d'hépatome primitif a été retenu.

## B - Moyens d'investigation mis en œuvre

Tous les patients ici aussi ont,bien sûr, bénéficié des moyens d'investigation cliniques et biologiques habituels.

19 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice ou d'une intervention soit pour le cancer initial, soit parce que l'on évoquait à tort un obstacle extra-hépatique.

23 patients ont bénéficié de scintigraphies hépatiques qui, dans 60 % des cas, ont donné des résultats indiscutables.

18 patients ont eu une laparoscopie qui, d'ailleurs, apportait le diagnostic dans plus de 90 % des cas.

Dans 14 cas, il a été procédé à une vérification nécropsique anatomo-pathologique.

Enfin, dans 1 cas, l'évolution viendra assurer le diagnostic.

C - Eléments ayant assuré le diagnostic.

Dans 33 cas une laparotomie chirurgicale ou une vérification nécropsique ont assuré le diagnostic. A noter que dans 5 cas elles ont été les seules à faire le diagnostic (nous ne faisons pas ici mention, bien sûr, de notre méthode d'analyse multi-factorielle dans les moyens d'investigation).

Dans les 15 autres cas, le diagnostic a été assuré indubitablement par la conjonction des éléments cliniques, biologiques, scintigraphiques et laparoscopiques selon le cas. A noter que, dans un cas, l'évolution de la maladie a permis d'objectiver par la suite des métastases qui n'avaient pu être plus précocement affirmées.

C'est dire que dans 6 cas le diagnostic n'a pu être obtenu par les moyens cliniques, biologiques, laparoscopiques et scintigraphiques (éventuellement) habituels.

## II - MATERIEL BIOLOGIQUE ET TECHNIQUES PARTICULIERES D'ETUDE

### 1 - Tests biologiques retenus

Nous avons retenu les dosages sériques suivants :

1°) Bilirubine totale
2°) Phosphatases alcalines
3°) Leucine-amino-peptidases

4°) Gamma-glutamyl-transpeptidases
5°) Thymol test de Mac-Lagan
6°) Alpha-2, Béta et Gamma Globulines
7°) Lactico-déshydrogénases totales et III, IV, et V iso-enzymes (nous n'utiliserons les III et IV iso L.D.H. que comme facteur de correction).
8°) Estérases A. et C.
9°) Transaminases S.G.O.T et S.G.P.T (nous n'utiliserons les S.G.O.T que comme facteur de correction).
10°) Ornithine-Carbamyl-Transférase.

## 2 - Méthodes

Les dosages ont été faits dans le Laboratoire de Chimie Médicale du Pr C. Heusghem - Liège (Belgique).

Nous ne donnerons ici que les principes des techniques. Les références bibliographiques de ces techniques peuvent être retrouvées dans l'article de G. PLOMTEUX et J. TOULET[4].

LDH totale — La mesure de l'activité de la LDY du sérum est basée sur la diminution de la densité optique du NADH à 366 nm en présence de pyruvate. La méthode cinétique, consistant à apprécier la transformation du NADH en NAD de minute en minute, a été utilisée.

Résultats normaux : m = 240 mUI/ml
= 105 mUI.

Isoenzymes de la LDH — La séparation des isoenzymes de la LDH est réalisée par électrophorèse du sérum (8 l) en utilisant comme support de migration un gel d'agar-agar. Les zones d'activités enzymatiques sont révélées en incubant le gel dans un milieu tamponné qui contient, outre les produits nécessaires à la réaction enzymatique, un sel de tétrazolium incolore. Les conditions opératoires sont telles que la réaction enzymatique est déplacée dans le sens de la formation de l'acide pyruvique et de NADH, ce dernier réduit le sel de tétrazolium qui se colore en bleu-violet. La technique a été réalisée selon la méthode décrite par J. Vanderhelm qui a prouvé qu'il existait une relation linéaire entre l'activité des isoenzymes de la LDH et

l'intensité de la coloration obtenue.

Résultats normaux : F I : m = 37,5 p. 100 : = 3,25 p.100
F II : m = 50 p. 100 : = 4 p.100
F III m = 12,5 p. 100 . = 2,25 p.100
F IV m = 4,35 p. 100 = 1,175 p.100
F V m = 2,40 p 100 = 1,20 p 100

Phosphatase alcaline .— Le dosage de cette enzyme est réalisé à l'autoanalyseur Technicon.

La méthode utilisée est basée sur l'hydrolyse du phénylphosphate disodique en milieu alcalin. Le phénol libéré pendant l'incubation enzymatique est condensé avec la 4-amino-antipyrine. Le produit de condensation ainsi obtenu, oxydé par le ferricyanure potassique alcalin, se colore en rouge.

La lecture se fait à 505 nm.

Résultats normaux : m = 3,45 U. Bodansky
= 1,73 U. Bodansky

5-Nucléotidase .— L'incubation enzymatique se fait à pH 7,8, en présence d'adénosine-5-monophosphate. A ce pH, les 5-nucléotides sont hydrolysés également par des phosphatases alcalines non spécifiques, mais la 5-nucléotidase hépatique est inhibée par les ions $Ni^{2+}$. On détermine l'activité phosphatasique en présence et en l'absence d'ions $Ni^{2+}$. La différence entre les deux déterminations représente l'activité phosphatasique d'origine hépatique.

Après incubation enzymatique, le complexe phosphomolybdique formé par la condensation des phosphates libérés et du réactif molybdique est réduit en bleu de molybdène par l'acide amino-naphtolsulfonique. La coloration est lue à 780 nm.

Résultats normaux : m = 9,5mUI/ml ; = 3,25 mUI.

Leucine-aminopeptidase (LAP) .— La détermination de l'activité leucine-aminopeptidasique du sérum se fait par colorimétrie.

La naphtylamine, provenant de l'hydrolyse enzymatique du 1-leucyl- -naphtylamide, est diazotée. Le produit obtenu par diazotation est alors condensé avec le naphtyléthylène-diamine en un produit de coloration bleue, qui est lu à 550 nm.

Résultats normaux : m = 26 mUI/ml ; = 7 mUI.

Gamma-glutamyl-transpeptidase ( -GT) .— La détermination de la gamma-glutamyl-transpeptidase sérique se fait par colorimétrie, suivant la technique de Orlowski et coll.

L' -naphtylamine provenant de l'hydrolyse enzymatique du gamma-glutamyl-alpha-naphtyl-amide, est diazotée. Le produit obtenu par diazotation est alors condensé avec le naphtyl-éthylène-diamine en un produit de coloration bleue, qui est lu à 578 nm.

Résultats normaux : m = 7 mUI/ml ; = 3, 5 mUI.

Transaminases (TGO-TGP) — La mesure de l'activité des transaminases est basée sur la diminution de la densité optique du NADH à 366 nm, en présence de MDH, de LDH, d'alpha-oxoglutarate et d'aspartate pour la TGO, et en présence de LDH, d'alpha-cétoglutarate et d'alanine pour la TGP. Ces dosages se font par méthode cinétique.

Résultats normaux : m = 14 mUI/ml ; = 7, 5 mUI.

Ornithine-carbamyl-transférase (OCT) .— Cette détermination enzymatique s'effectue à l'autoanalyseur Technicon, suivant la technique de Strandjord modifiée.

Après destruction enzymatique de l'urée par l'uréase, le sérum est incubé en présence de son substrat, le carbamyl-phosphate et la L-ornithine (10 mole de substrat/ml). La citrulline formée lors de l'incubation enzymatique est dosée par la diacétyl-monoxime.

Résultats normaux : m = 48, 5 mUI/ml ; = 24, 25 mUI.

Bilirubine totale .— Nous avons utilisé la technique basée sur la transformation de la bilirubine en azobilirubine (de couleur rouge-violet) sous l'action du réactif d'Erlich (acide sulfanilique diazoté) et en présence de diphylline, d'acide ascorbique et de tartrate sodico-potassique. Cette technique présente l'avantage de supprimer l'hémolyse par addition d'acide ascorbique et grâce à l'introduction du tartrate sodico-potassique, la réaction colorée est moins sensible aux variations de pH.

Résultats normaux : m = 4 mg p. 1.000 ; = 1,5 mg.

Electrophorèse des P. S. (5).— L'électrophorèse des protéines est réalisée en utilisant comme support de migration une membrane en acétate de cellulose.

Résultats normaux :

| | | |
|---|---|---|
| album | : m = 45,5 g p.1000 ; | = 2,25 g p.1000 |
| $\alpha_1$-glob. | : m = 1,5 g p.1000 ; | = 0,5 g p.1000 |
| $\alpha_2$-glob. | : m = 5,25 g p.1000 ; | = 0,875 g p.1000 |
| $\beta$-glob. | : m = 6,5 g p.1000 ; | = 1 g p.1000 |
| $\gamma$-glob. | : m = 9 g p.1000 ; | = 1 g p.1000 |

## 3 - Techniques particulieres d'étude

Pour pouvoir étudier simultanément et d'une façon quantitative des tests biologiques exprimés en unités différentes, il nous fallait un système de codage. J. TOULET, pour une étude sur l'évolution des hépatites virales, nous avait suggéré une transformation des unités conventionnelles en unité d'intensité, choisies de telle sorte que leur courbe tracée au cours de l'évolution de la maladie se rapproche d'une droite.

Nous avons donc établi un système de transformation des unités conventionnelles qui obéit à une loi mathématique de récurrence telle que le terme à rajouter à la progression recherchée progresse lui-même arithmétiquement en fonction d'une raison r.

Nous avons obtenu des résultats très satisfaisants pour les transaminases, pour la bilirubine et le Thymol test ; moins satisfaisants bien qu'acceptables pour les autres paramètres retenus.

On trouvera en annexe les différents tableaux de conversion avec les raisons et les pas retenus pour chaque paramètre ; nous n'avons retenu comme chiffres anormaux que des valeurs dépassant de plus de 4 écarts-types les valeurs retrouvées dans le groupe des sujets "normaux".

Chapitre IV

# VALEUR DISCRIMINATIVE DES TESTS RETENUS PRIS ISOLEMENT

## I - LES TRANSAMINASES (S. G. P. T.)

Les Transaminases sont le témoin biologique de la nécrose tissulaire au sens le plus large. Le foie est un tissu riche en transaminases; les transaminases S. G. P. T. sont d'origine cytoplasmique ; elles seront donc les premières libérées si l'atteinte nécrotique est modérée ou de faible durée.

Pour J. GACH, PIROTTE et RUYTTERS[1], des taux de transaminases inférieurs à 175 U. W. élimineraient pratiquement le diagnostic d'hépatite virale (ceci au cours de la première semaine de la maladie).

Dans un travail portant sur près de 90. 000 hépatites virales où toutes les formes cliniques de la maladie avaient été retenues, Ch. LAVERDANT et ses collaborateurs[2] ne font mention d'aucune valeur discriminative des transaminases, des valeurs normales ayant été retrouvées.

P. OPOLON[3], dans une statistique portant sur 48 ictères graves, a trouvé des valeurs de transaminases allant de 285 à 13500 U. F.

Pour J. TOULET et G. PLOMTEUX[4], le taux des T. G. P. est presque toujours inférieur à celui des T. G. O. dans les néos hépatiques et peut même être normal.

Enfin, pour J. ROMEDER[5], dans 15 % des cas d'ictères médicaux cholostatiques, les transaminases étaient normales au cours de la première semaine et peu élevées dans 39 % des cas.

En ce qui nous concerne, nous avons étudié 28 dossiers d'hépatites cholostatiques ; ces 28 malades avaient bénéficié de 72 bilans pendant la phase évolutive de leur maladie. Nous avons, dans 7 bilans, obtenu des valeurs de transaminases strictement normales.

Dans les hépatites cholostatiques, nous avons trouvé des valeurs de transaminases allant, à un écart-type près, de 0 à 63,37 (en codage).

Dans les Cholostases extra-hépatiques, toujours à un écart-type près, de 8,24 à 25,39, et dans les néoplasies, de 0,56 à 38,35.

Les Transaminases n'ont donc par elles seules aucune valeur discriminative.

## II - LES PHOSPHATASES ALCALINES

Ce sont des phosphomonoeterases agissant comme des hydrolases.

Cet enzyme est présent dans de nombreux tissus, en particulier dans la cellule hépatique et est éliminé par voie biliaire[6].

De nombreux auteurs, DEMEULENAERE L. et R.J. WIEME[7] en particulier, ont essayé de mettre en évidence un caractère discriminatif de cet enzyme : des taux élevés seraient évocateurs en premier d'un obstacle extra-hépatique, en second d'une atteinte néoplasique importante avec compression des voies biliaires intra-hépatiques ; par contre des taux peu ou moyennement élevés se rencontreraient dans tous les syndromes de cholostase et n'auraient alors aucun caractère discriminatif.

Pour GACH, PIROTTE et RUYTTERS[1], le diagnostic d'obstruction peut être formellement posé en présence d'un taux de P.A. supérieur à 14,2 U.B mais à condition que ce taux coexiste avec des valeurs de transaminases inférieures à 239 U.W. (ceci au cours de la 1ère semaine)

Pour G. PLOMTEUX et J. TOULET[4], le dosage des phosphatases alcalines est peu sensible et peu spécifique et ne peut valablement être apprécié que par un dosage concomittant des 5. Nucléotidases, des Leucine-amino-peptidases et des Gamma-glutamyl-transpeptidases.

Pour J. ROMEDER[5], à partir d'examens pratiqués dans le service du Professeur CAROLI, les Phosphatases alcalines sont augmentées dans 99 % des ictères chirurgicaux et dans 100 % des ictères médicaux, sans que les différences d'augmentation soient très significatives.

Personnellement, nous avons relevé des valeurs de P.A. normales dans les deux catégories de cholostases et dans 2 cas de néoplasie hépatique secondaire. Si les valeurs moyennes diffèrent légèrement, en gardant toujours une variation autour de ces moyennes égales à $\pm$ un écart-type, nous avons obtenu (toujours en codage) respectivement les fourchettes suivantes :

- de 4,88 à 34,25 pour les cholostases intra-hépatiques,
- de 18,57 à 61,79 pour les cholostases extra-hépatiques,
- de 15,87 à 60,90 pour les néoplasies hépatiques.

Nous pouvons donc conclure que la seule étude des Phosphatases alcalines n'apporte pas une discrimination suffisante dans les cas qui nous intéressent

## III - ELECTROPHORESE DES PROTIDES

A. CHARBONNIER, B. CYFFERR, D. SCHWARTZ, A. VESSEREAU[9] ont montré en 1954 que l'on pouvait définir à partir des éléments de l'électrophorèse pris isolément 40 % des ictères, ceci avec un pourcentage d'erreur non négligeable.

J. ROMEDER[5] a retrouvé une élévation des alpha-2-globulines dans 75 % des ictères médicaux et dans 89 % des ictères chirurgicaux ; quant aux bétas-globulines, elles étaient élevées dans 100 % des ictères médicaux et dans 86 % des ictères chirurgicaux.

Personnellement, nous avons retrouvé une élévation des alpha-2-globulines dans 45 % des ictères médicaux, dans 54 % des ictères chirurgicaux et dans 58 % des néoplasies hépatiques. La valeur la plus élevée que nous avons relevée a été de 21 % et, dans une cholostase intra-hépatique. En ce qui concerne les Gamma-globulines, nous avons constaté une élévation de leur taux dans un peu plus de la moitié des cas, sans qu'il y ait la moindre différence significative entre les trois groupes.

Toujours en admettant une variation autour de la moyenne de + ou — un écart-type, nous avons obtenu les fourchettes suivantes :

1°) Pour les Alpha-2-globulines :

- de 18,43 à 63,15 en ce qui concerne les néoplasies.
- de 9,85 à 49,65 en ce qui concerne les cholostases extra-hépatiques.
- de 1,49 à 32,77 en ce qui concerne les cholostases intra-hépatiques.

2°) Pour les Gamma-globulines :

- de 11,31 à 56,87 en ce qui concerne les néoplasies
- de 10,85 à 52,49 en ce qui concerne les cholostases extra-hépatiques

- de 4, 62 à 47, 44 en ce qui concerne les cholostases intra-hépatiques.

Pris isolément, les divers éléments de l'électrophorèse des protides ne peuvent donc pas permettre une approche satisfaisante du diagnostic.

## IV - L'ORNITHYL-CARBAMINE-TRANSFERASE

Cet enzyme présente l'avantage d'être essentiellement hépatocytaire ; toute élévation du taux de cet enzyme traduit donc une atteinte de l'hépatocyte[10]. GEOFFROY, LELIEVRE et COLIN[11] ont étudié près de 800 dosages de cet enzyme effectués chez 200 patients. Son taux n'était modifié que dans les affections hépatiques. Ces auteurs qui utilisaient pour la détermination de l'Océténie la technique de Reitmann, Frankel et Delaunay, avaient trouvé une augmentation toujours modérée de l'Océténie dans les cirrhoses, importante dans les hépatites virales et considérable dans les ictères graves ; en ce qui concerne les Cancers du foie, les chiffres étaient en règle normaux ; dan dans les affections biliaires extra-hépatiques, l'océténie pouvait être normale ou au contraire extrêmement augmentée.

R. ROTTERS et L. DEMEULENAERE ont étudié 140 cas de pathologie hépato-biliaire[12] ; ils ont démontré qu'il n'existait - qu'il s'agisse d'ictère par cholangiolite, par hépatite ou par cirrhose - aucune zone préférentielle ; par contre, ils considéraient que ce test était d'une grande valeur pour apprécier le degré d'évolution d'une cirrhose. La conclusion de ces auteurs était que la détermination de l'océténie ne pouvait améliorer le caractère différentiel de l'ictère.

Pour G. PLOMTEUX et J. TOULET[4], si l'O.C.T. est un index très sensible de la cytolyse hépatique, cette sensibilité est tellement grande qu'elle diminue son intérêt dans le diagnostic différentiel des ictères et, en particulier, ne peut à elle seule améliorer le diagnostic des cancers du foie.

Nous avons pu faire les mêmes constatations que Y. GEFFROY[11] en ce qui concerne les hépatites cholostatiques, les affections biliaires extra-hépatiques. Par contre, nous avons plusieurs fois trouvé des valeurs d'océmie élevées, dans 42 % des cas exactement, mais cette augmentation restait en général assez modérée.

Ici aussi nous avons recherché les fourchettes d'océmie après codage dans les trois groupes d'hépatopathies étudiées, et toujours avec un écart-type.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

- de 0,56 à 28,38 % en ce qui concerne les cancers du foie
- de 7,85 à 36,26 % en ce qui concerne les cholostases extra-hépatiques
- de 2,71 à 43,95 % en ce qui concerne les cholostases intra-hépatiques.

## V - LES GAMMA-GLUTAMYL-TRANSPEPTIDASES

Cet enzyme est présent dans le rein, le foie, la rate et le placenta et n'a donc aucune spécificité hépatique, un de ses avantages est sa facilité de détermination.

Pour L. DEMEULENAERE et R.J. WIEME[7], il existe une corrélation à la fois avec les transaminases et les phosphatases alcalines, mais d'une façon peut-être plus lache que d'autre comme G. IDEO[13] l'a affirmé. Elle semble être un indicateur sensible à la fois de la cholestase et de la régénération cellulaire.

Pour C. HUGUET et O. AZZOPARDI[14], cet enzyme serait de grande valeur dans la détection des métastases hépatiques, puisque sur 147 cas de cancers avec métastases hépatiques, ils ont trouvé 145 augmentations du taux de cet enzyme ; malheureusement, l'élévation est également considérable dans toutes les affections de type

obstacle extra-hépatique et dans certaines circonstances en cas de lésion parenchymateuse.

Pour M. ZEIN et G. DISCOMBE[15], l'hyper gamma-glutamyl-transpeptidasémie n'est pas pathognomonique du cancer du foie et se voit également dans l'hépatite virale, la cholédoco-lithiase et l'alcoolisme chronique.

G. PLOMTEUX et J. TOULET[4] ont fait les mêmes remarques.

Personnellement, nous avons trouvé les valeurs les plus élevées dans le groupe des cirrhoses alcooliques ou post-hépatitiques, ensuite dans les ictères par cancer de la tête du pancréas. Nous avons également retrouvé, mais à des degrés variables, une élévation du taux de cet enzyme dans plus de 90 % des cancers du foie. En ce qui concerne notre matériel d'étude, toujours après codage des valeurs et toujours également avec une fourchette de plus ou moins un écart-type, nous avons retrouvé les valeurs suivantes :

- de 13,20 à 49,98 pour les cancers du foie
- de 17,28 à 68,24 pour les cholostases extra-hépatiques
- de 7,77 à 61,91 pour les cholostases intra-hépatiques.

De tout cela, il nous semble difficile de conclure que ce seul dosage puisse apporter une réelle aide discriminative au diagnostic.

## VI - LE THYMOL-TEST DE MAC-LAGAN

Le Thymol-test est un test de labilité plasmatique ; il est augmenté en cas d'atteinte de type inflammatoire et évidemment dans les hépatites virales.

Pour PEDOYA, ce test est positif dans 72 % des hépatites virales. FONTANGES, lui, mais sur un échantillonnage plus restreint, trouve 100 % de positivité.

Pour LAVERDANT[2] les épreuves de labilité plasmatique seraient constamment positives dans les cirrhoses, mais, au contraire, pour MIGEON[16] elles seraient plutôt négatives et reflèteraient un défaut d'immunisation.

J. P. ETIENNE[17] étudiant un groupe de 85 hépatites virales a retrouvé une positivité de ce test dans plus de la moitié des cas.

J. M. ROMEDER et coll.[5] ont trouvé 17 % de Thymol normaux dans les ictères médicaux et 55 % dans les ictères chirurgicaux, ce qui peut donner une orientation intéressante, mais ne peut permetre de faire le diagnostic.

Pour E. CARLSTROM et coll.[18], le Thymol n'aurait de valeur réellement discriminante que dans une étude parallèle des transaminases et des phosphatases alcalines.

Nous avons trouvé une plus grande fréquence d'élévation du Thymol dans les cholostases intra-hépatiques que dans les cholostases extra-hépatiques, mais sans que cette différence ait statitiquement une grande valeur.

En ce qui concerne notre matériel d'étude, toujours après codage et à un écart-type en plus ou en moins près, nous avons obtenu les résultats suivants :

- de 0 à 43, 61 pour les cancers du foie,
- de 0 à 25, 21 pour les cholostases extra-hépatiques
- de 0 à 49, 85 pour les cholostases intra-hépatiques

Ce qui ne nous permet pas de conclure à une valeur discriminative du test.

## VII - LACTICO-DESHYDROGENASES ET ISO-ENZYMES DES L. D. H.

Elle est abondante dans de nombreux tissus et est entre autre un test de nécrose. Th. WIELAND et E. D. WACHSMUTH[19] ont

montré que les iso-enzymes des L.D.H. avaient une certaine organo-spécificité et que les III, IV et V iso-L.D.H. étaient plus spécialement hépatiques.

Pour G. PLOMTEUX et J. TOULET[4], l'association d'une perturbation du taux sérique de L.D.H. et du taux des III, IV, V L.D.H. plaiderait en faveur de l'existence de métastases hépatiques mais également dans les premières semaines des hépatites virales et dans certaines cholangiolites.

En ce qui concerne notre matériel d'étude, toujours dans les mêmes conditions, nous avons trouvé les fourchettes de valeurs suivantes :

Pour les L.D.H. :

de 2,15 à 43,71 pour les cancers du foie
de 0. à 17,89 pour les cholostases extra-hépatiques
de 0. à 19,56 pour les cholostases intra-hépatiques.

Pour les V iso. L.D.H.

de 5,87 à 56,93 pour les cancers du foie
de 3,75 à 43,00 pour les cholostases extra-hépatiques
de 0. à 42,11 pour les cholostases intra-hépatiques

## VIII - AUTRES PARAMETRES RETENUS

Nous avons également retenu les taux de bilirubine totale et ceux de Leucine-amino-peptidases.

Le seul fait de parler d'ictère cholostatique implique évidemment l'hyperbilirubinémie, ce seul test est particulièrement peu discriminatif et nous n'avons trouvé dans la littérature aucun argument quant à un éventuel apport diagnostic. Remarquons cependant que, dans les néoplasies hépatiques, la bilirubine totale est assez

souvent normale, et dans ce cas, ce test acquiert alors une certaine valeur.

Les Leucine-amino-peptidases font partie du groupe des enzymes dits "rétentionnels"; on pense qu'elles pourraient apporter d'intéressants arguments au diagnostic étiologique des cholostases d'origine mécanique.

Dans les hépatites cholostatiques ou cholostatiformes, l'élévation du taux de cet enzyme est précoce, dès les premiers jours, et précède celle de la Glutamyl-transpeptidase.

Ici aussi nous avons déterminé, à partir de notre matériel d'étude et dans les conditions définies précédemment, les fourchettes de bilirubine et de L.A.P.

Bilirubine :

de 0. à 37,55 pour les néoplasies hépatiques
de 14,93 à 58,42 pour les cholostases extra-hépatiques
de 6,76 à 46,57 pour les cholostases intra-hépatiques

L.A.P. :

de 16,19 à 52,24 pour les néoplasies hépatiques
de 21,82 à 62,58 pour les cholostases extra-hépatiques
de 20,22 à 63,28 pour les cholostases intra-hépatiques.

Les L.A.P. seules ne nous apportent donc aucun élément discriminatif.

## IX - CONCLUSIONS

Bien que nous ne nous trouvions pas dans le cadre des lois de Gauus et Laplace (distribution normale et symétrique), nous pouvons cependant déterminer un coefficient de discrimination qui soit fonction de la distance des moyennes et de la valeur moyenne des écarts types.

Nous appellerons Groupe 1 les néoplasies hépatiques

Groupe 2 les cholostases d'origine extra-hépatiques

Groupe 3 les cholostases d'origine intra-hépatiques.

Nous conserverons ces appellations pour l'ensemble de notre étude.

Coefficient de discrimination entre deux groupes :

$$\frac{\text{distance des moyennes}}{\text{écart-type moyen}}$$

$$\text{écart-type moyen} = \frac{x\,ex + y\,ey}{x + y}$$

x étant le nombre de déterminations effectuées dans un groupe pour lequel l'écart-type est ex

y étant le nombre de déterminations effectuées dans l'autre groupe pour lequel l'écart-type est ey

Nous avons obtenu, lors de l'étude de chaque paramètre biologique isolé, des fourchettes qui, à un écart-type près, se recouvrent en général assez largement ; à quelques exceptions près que nous allons d'ailleurs retenir ici .

### A - Valeur discriminative des L.D.H. totales

entre les groupes 1 et 3.

on a C = 0,95 ce qui est intéressant mais insuffisant.

entre les groupes 1 et 2

on a C = 0,94

B - Valeur discriminative des P.A.

entre les groupes 2 et 3

on a C = 1,08

entre les groupes 1 et 3

on a C = 0,93

Dans tous les autres cas, les coefficients de discrimination sont inférieurs à 0,5 ; enfin même dans le cas des L.D.H. et des P.A., le paramètre n'est discriminant qu'entre certains groupes ; par exemple, pour les L.D.H., le coefficient de discrimination est, en ce qui concerne les groupes 2 et 3, inférieur à 0,1.

C - Exemple d'utilisation d'un paramètre

Reprenons les phosphatases alcalines. Cherchons entre les deux groupes de cholostase une valeur limite, par exemple la moyenne des moyennes, soit : 29,87. Pour que cette valeur limite soit totalement discriminante, il faudrait qu'elle soit toujours la limite supérieure des cholostases médicales, et la limite inférieure des cholostases chirurgicales.

Nous avons 16 bilans d'hépatite mal classés et 12 bilans de cholostase mécanique mal classés, soit un pourcentage d'erreur de 25 % et 26 % de mauvaise orientation diagnostique (malades mal classés).

D - En conclusion,

Le paramètre biologique qui offre la meilleure discrimination ne permet pas de classer plus de 75 % des malades. Ce chiffre de 75 % doit être opposé, par exemple aux 86 % des malades biens classés par la B.S.P.

Chapitre V

# ETABLISSEMENT DE LA FONCTION DISCRIMINANTE

# ANALYSE MULTI-FACTORIELLE

## I - CORRECTIONS ET JUSTIFICATIONS DES PARAMETRES CHOISIS ETABLISSEMENTS DE "BINOMES DISCRIMINANTS"

### 1° - Justification d'une étude binomiale

Nous avons étudié, de manière graphique, les corrélations possibles entre enzymes ou tests biologiques appartenant à un même groupe d'exploration ; nous nous sommes alors aperçu que certains tests étaient plus perturbés que d'autres ou plus précocement perturbés dans certaines hépatopathies.

Par exemple, au cours de la deuxième semaine d'évolution d'une hépatite virale de forme cholostatique, le taux des L.A.P. (après codage) est nettement plus élevé, en général, que celui des phosphatases alcalines. Au contraire, ce dernier taux est généralement plus élevé dans les cholostases d'origine mécanique que celui des Leucine-amino-peptidases.

Pendant notre étude de la valeur des tests pris isolément, nous avons constaté, par exemple, que les taux moyens de Gamma-globulines étaient plus élevés que ceux du Thymol dans les cholostases d'origine mécanique. Par contre qu'il y avait peu de différences entre ces deux taux dans les cholostases intra-hépatiques.

Nous avons donc décidé d'opposer deux tests d'une même famille. Lors de la rédaction de cette étude, nous ne parlerons que des tests ayant apporté une certaine discrimination.

Dans certains cas, nous nous sommes aperçu que notre système de codage initial ne nous donnait pas entièrement satisfaction, ce système écrasant les valeurs. Par exemple, en ce qui concerne les L.D.H. totales, une petite augmentation était souvent retrouvée dans les néoplasies hépatiques alors que le taux des transaminases n'était qu'assez peu perturbé. Les L.D.H. totales étaient au contraire généralement normales dans les cholostases d'origine intra-hépatiques. Pour mieux faire ressortir une légère augmentation du taux de L.D.H. totales dans les néoplasies ; nous avons décidé de corriger ce taux codé par le facteur 1,5.

### 2° - Autres corrections, composition des binomes.

Nous avons également trouvé qu'il fallait attacher moins d'importance à l'augmentation isolée d'un paramètre qu'à l'augmentation conjointe de tests contribuant à orienter dans une même direction.

Ainsi une élévation des alpha-2 globulines, si comme nous l'avons montré au Chapitre IV, fait d'abord évoquer une néoplasie, se rencontre aussi dans les cholostases intra ou extra-hépatiques, ou elle signe un certain degré de rétention. Cependant, nous avons remarqué que, dans les néoplasies elle s'accompagne d'une élévation souvent importante des Phosphatases alcalines, ainsi que d'une élévation souvent importante également des Bétas-globulines sériques. Ceci se voit également, à un degré moindre cependant, dans les cholostases d'origine extra-hépatiques, mais assez rarement dans les hépatites cholestatiques. Nous avons donc décidé d'attribuer au taux codé d'Alpha-2-globulines un facteur de correction fonction du taux des Phosphatases alcalines ou du taux des Bétas-blogulines.

Enfin, nous proposons dans plusieurs cas de choisir entre plusieurs paramètres, dans le cadre d'un même binome, en retenant uniquement la valeur la plus élevée éventuellement après correction.

## 3° - Les Binomes

1°) R1 = 1, 5 Phosphatases alcalines - Bilirubine totale (valeurs après codage. cf annexes).

2°) R2 = { Phosphatases alcalines / x alpha 2 globulines / Bétas globulines } - { Leucine amino peptidases / Gamma glutamyl transpeptidases }

avec x = 0, 5 si Phosphatases alcalines inférieures à 30 (codage)
= 2 si Phosphatases alcalines supérieures à 50 (codage)
= 1 dans les autres cas.

On retient pour chaque élément du binome le terme le plus élevé.

3°) C = 1, 5 L. D. H. totales - y Transaminases S. G. P. T.
ou z V iso L. D. H. ou O. C. T.

avec y = 0 si S. G. P. T. = 50 % inférieures à S. G. O. T.
en effet en règle générale dans les atteintes de type hépatiques, les S. G. P. T sont plus élevées que les S. G. O. T. ; au contraire dans les néoplasies (4 et 8).
avec y = 1 si S. G. P. T. inférieures à 2 S. G. O. T.
avec y = 2 si S. G. P. T. $<$ 3 S. G. O. T. mais $>$ 2 S. G. O. T.
ou si S. G. P. T. supérieures à 46 en codage soit 743 M. U..
en effet des chiffres de S. G. P. T. supérieurs à 743 M. U. signent pratiquement une atteinte hépatitique ; d'autre part nous avons constaté que dans les cholostases d'origine extra-hépatiques, les chiffres des deux types de transaminases sont souvent assez voisins et en tout cas, que rarement le chiffre des S. G. P. T. atteint le double de celui des S. G. O. T.

avec y = 3 si S. G. P. T. $>$ 3 S. G. O. T.
ou si S. G. P. T. supérieures à 52 en codage soit 986 U. I.
pour les raisons exposées ci-dessus.

avec z = 1 si III et IV iso L. D. H. normales
= 2 si III et IV iso L. D. H. perturbées.

4°) I = Gammas globulines - 2 Thymol.
On applique au thymol un facteur de correction 2 car les gammas-blogulines prennent comparativement des valeurs trop élevées après codage, les chiffres de thymol étant "écrasés".

## 4° - Valeur discriminative des binomes

### A - Le binome R1 "Rétention 1"

Nous rechercherons les valeurs moyennes de ce binome, ainsi que la valeur des coefficients de discrimination, selon les règles précitées au chapitre V, parag. 9. Nous ferons de même pour les autres binomes.

Nous trouvons :

dans les Néoplasies hépatiques (groupe 1)

Moyenne 43,59 écart-type : 28.44

dans les cholostases d'origine extra-hépatiques (groupe 2)

Moyenne 24,95 écart-type : 27.96

dans les cholostases d'origine intra-hépatiques (groupe 3)

Moyenne 6,23 écart-type : 18.17

Les coefficients de discrimination sont les suivants :

C1-2 (ou discrimination entre les groupes 1 et 2)

C 1-2 = 0,66

C 2-3 = 1,15

C 1-3 = 2,21

### B - Le binome R2 "Rétention 2"

Nous trouvons dans le groupe 1

M = 30,93 e = 27.78

dans le groupe 2

M = 10,74 e = 20.59

dans le groupe 3

M = 29,35 e = 21.86

Les coefficients de discrimination sont les suivants :

C 1-2 = 0,82
C 2-3 = 1,87
C 1-3 = 2,22

C - Le binome C "Cytolyse"

Nous trouvons dans le groupe 1

M = 58,07 e = 37.54

dans le groupe 2

M = 6,34 e = 23.10

dans le groupe 3

M = 52,67 e = 42.93

Les coefficients de discrimination sont les suivants :

C 1-2 = 1,65
C 2-3 = 1,68
C 1-3 = 2,73

D - Le binome I "Inflammation"

Nous trouvons dans le groupe 1

M = 12,53 e = 26,52

dans le groupe 2

M = 9,38 e = 28,97

dans le groupe 3

M = 18,94 e = 28,79

Les coefficients de discrimination sont les suivants :

C 1-2 = 0,11
C 2-3 = 1,00
C 1-3 = 0,09

Notons ici que ce binome ne nous donne pas une discrimination très supérieure à celle donnée par les seules Phosphatases alcalines. Nous le garderons néanmoins pour établir notre fonction discriminante car il permet de redresser certaines erreurs.

## 5° - Comparaison des valeurs discriminatives de paramètres biologiques pris isolément ou deux par deux.

Le meilleur test discriminatif simple est celui des Phosphatases alcalines.

Nous avons C 2-3 = 1,08
C 1-3 = 0,93
C 1-2 = 0,09

et la vérification sur notre matériel d'étude nous donnait 75 % de bilans bien classés pour le seul cas des cholostases.

Le meilleur test discriminatif binomial est le test "C" cytolyse.

Nous avons C 1-2 = 1,65
C 2-3 = 1,68
C 1-3 = 2,73

Ces valeurs nous suggèrent que le test C doit avoir une assez bonne discrimination ; dans les trois cas nous allons vérifier cette discrimination.

1°) C 1-2 = discrimination entre cholostase d'origine extra-hépatique et néoplasie hépatique

La moyenne des moyennes est : 32,21

6 bilans de cholostases mécaniques et 13 bilans de néoplasies sont mal classées, soit un pourcentage d'erreur de 20 %.

2°) C 2-3 = discrimination entre cholostase extra et intra-hépatique

La moyenne des moyennes est : - 23,17

2 bilans de cholostases mécaniques et 21 bilans de cholostases médicales sont mal classées, soit un pourcentage d'erreur de 20 %.

3°) C 1-3 = discrimination entre cholostase d'origine extra-hépatique et néoplasie.

La moyenne des moyennes est : + 2,70

1 bilan de néoplasie et 3 bilans de cholostases intra-hépatiques sont

mal classés soit un pourcentage d'erreur de seulement 3 %, ce que laissait d'ailleurs prévoir la haute valeur discriminative (2,73) du test en ce qui concerne ces deux groupes.

La meilleure discrimination entre les groupes 2 et 3 est proposée par le test R2.

On obtient un pourcentage de mal classés de 12 % seulement, la valeur du test (coefficient de discrimination) était de 1,87.

Il serait fastidieux de poursuivre l'énumération de ces vérifications. Nous avons constaté que le pourcentage de bien classés suivait de façon assez fidèle le coefficient de discrimination. De plus, si au lieu de fixer les limites des groupes à la moyenne des moyennes, nous cherchons la limite pour laquelle il y a le moins de mal classés, (en effet, du fait de l'allure hypergéométrique de nos histogrammes, et de la non applicabilité des lois de Gauss, la ligne idéale de séparation n'est pas exactement la moyenne des moyennes) qui est, par exemple pour le test binomial, en ce qui concerne les groupes 2 et 3, de l'exemple C de - 19,87 % ; le pourcentage de mal classés tombe à 17% en ce qui concerne les groupes 2 et 3.

## II - LA FONCTION DISCRIMINANTE

### 1° - Justification d'une analyse linéaire

Reprenons nos quatre binomes. Nous constatons que dans les quatre cas, les valeurs moyennes de ces binomes sont négatives dans les cholostases d'origines médicales ; par contre, légèrement ou assez positives dans les cholostases d'origine mécanique, et plus fortement positives dans les néoplasies.

a) nous pouvons donc espérer, par la simple addition de ces quatre binomes, améliorer la discrimination.

b) Nous pourrions aussi ne retenir que les deux binomes apportant la meilleure discrimination, soit R2 et C et, en ne retenant que les cas où les deux binomes orientent le diagnostic dans le même sens.

Le pourcentage de bien classés est nettement supérieur et frôle 94 % ; malheureusement, en ne gardant que les bilans pour lesquels l'étude binomiale donnait, dans les deux cas, une même orientation, nous avons dû rejeter 19 bilans (de cholostase ou de néoplasie) correspondant à 12 malades. Ce qui revient à dire que dans 11 % des cas (bilans) ou que dans 11,5 % des cas (malades), cette technique ne permettait pas de proposer d'orientation diagnostique.

C'est pour cette raison que nous ne l'avons pas retenue.

## 2° - Facteur de correction "insuffisance hépatique"

Les Estérases A et C sont des tests extrêmement sensibles de la valeur fonctionnelle du parenchyme hépatique. Nous avons constaté qu'en général, leur valeur était abaissée, quelquefois dans des proportions considérables dans les affections de type hépatitique ; par contre, les valeurs restent normales ou subnormales dans les atteintes de type mécanique. Quant aux néoplasies, les taux d'estérases ne s'abaissent que très tardivement.

Ce facteur "E" prendra les valeurs suivantes

| | | | |
|---|---|---|---|
| Estérases A inférieures à 50 mui | et E. C. inférieures à 5 mui | E = - 50 |
| " " " à 50 mui | ou " " à 5 mui | E = - 10 |
| " " supérieures à 175 mui | et E.C. supérieures à 15 mui | E = + 10 |
| " " " à 250 mui | et E.C. supérieures à 20 mui | E = + 50 |
| " " " à 300 mui | et E.C. " à 25 mui | E = +100 |

## 3° - La fonction discriminante

$$Fd = R1 + R2 + C + I + E$$

## 4°) Application au matériel d'étude : Calculdes valeurs de Fd.

a) Aux cholostases d'origine extra-hépatique (groupe 2)

on obtient : Fd2 = 51,87 écart-type : 39.17

b) Aux néoplasies hépatiques (groupe 1)

on obtient : Fd1 = 138,12 écart-type : 62.50

c) Aux cholostases d'origine intra-hépatiques (groupe 3)

on obtient : Fd3 = - 66,42 écart-type : 57.38

d) Aux cholostases extra-hépatiques sans métastases hépatiques (groupe 2 )

on obtient : Fd2* = 43,83 écart-type : 33.24

e) Calculons maintenant les coefficients de discrimination.

C 1-2 = 1,66

C 2-3 = 2,33

C 1-3 = 3,43

C 1-2*= 1,78

C 3-2*= 2,24

Ces coefficients de discrimination sont très intéressants. Nous retiendrons surtout celui des cholestases (C 2-3 ou C 3-2*) car c'est essentiellement dans ce groupe que se posent les problèmes diagnostics les plus importants, la sanction du diagnostic étant ou non chirurgicale. Les valeurs de 2,23 ou de 2,33 suggèrent une discrimination très intéressante.

Chapitre VI

# APPLICATION DE LA FONCTION DISCRIMINANTE AU MATERIEL D'ETUDE

# VERIFICATION ET APPORTS DE CETTE FONCTION AU DIAGNOSTIC

---

## I - VERIFICATION DE LA REALITE DISCRIMINATIVE DE LA FONCTION

---

A priori, compte tenu des valeurs élevées des coefficients de discrimination, on peut espérer une bonne réalité discriminative.

Les problèmes de diagnostic différentiel se posent essentiellement pour les cholestases ; aussi, nous attacherons nous plus particulièrement à l'application de la fonction discriminante dans ces cas.

Nous vérifierons ensuite l'applicabilité de la fonction dans les autres cas.

### 1° - Vérification dans les cholostases (groupes 2 - 3)

Si nous faisons abstraction des renseignements que nous possédons, c'est-à-dire, si nous ne considérons que les bilans biologiques, nous n'avons aucune possibilité d'appliquer Fd2 (qui éliminait les cholostases mécaniques avec métastases). Nous ne retiendrons donc que la fonction Fd2.

Ne tenons pas compte du caractère hypergéométrique de nos histogrammes. Fixons comme précédemment la limite entre cholostases à la moyenne des moyennes.

a) Nous avons : M= -7,28

Les cholostases d'origine extra-hépatiques doivent être représentées par une valeur de Fd supérieure à - 7,28 et les cholostases d'origine intra-hépatique par une valeur inférieure à - 7,28.

b) Nous trouvons 2 bilans d'hépatite mal classés Fd = - 7 et Fd = -4. Ces 2 bilans pour lesquels Fd est très légèrement supérieure à la limite fixée font partie d'un ensemble de bilans effectués chez deux malades ; les autres bilans pratiqués ont donné, à l'analyse multifactorielle des valeurs de Fd très négatives qui ont permis, sur la vue d'ensemble des résultats, de poser la bonne orientation diagnostique.

c) Nous n'avons aucun bilan de cholostase d'origine extra-hépatique mal classé.

d) Ce qui nous donne 100 % de bonne orientation diagnostique
et 98 % de bilans bien classés.

2° - Vérification dans les autres cas.

a) Valeur discriminative réelle entre Néoplasies et Cholostases d'origine extra-hépatique (groupe 1-2).

Nous avons M = 95

Nous trouvons 2 bilans de cholostase extra-hépatique mal classés, donnant une mauvaise orientation diagnostique vraie. En fait, dans l'autre cas, il existait bien des métastases hépatiques.

Nous trouvons 10 bilans de néoplasies mal classés, correspondant à 7 malades et donnant 6 mauvaises orientations diagnostiques.

Soit 11 % de bilans mal classés et 8 % de mauvaise orientation diagnostique (malades mal classés).

ou 89 % de bonne discrimination quant aux bilans

et 92 % de bonne discrimination quant aux malades.

b) Valeur discriminative réelle entre cholostase d'origine intra-hépatique et néoplasies hépatiques.

Nous trouvons M = 35,85.

Il n'y a qu'un bilan de néoplasie mal classé.

Soit moins de 1 % de mauvais résultat quant aux bilans

et 1,5 % de mauvais résultat quant aux malades.

## 3° - Réflexions sur les deux paragraphes précédents.

a) Nous avons gardé comme limite entre deux groupes, la moyenne des moyennes. Or, étant en régime hypergéométrique en fait, l'application de la moyenne des moyennes à la limite donne un pourcentage de mal classés supérieurs à celui que donnerait l'utilisation de la limite idéale. Néanmoins, il était intéressant d'utiliser cette limite pour pouvoir comparer les valeurs discriminatives des paramètres biologiques isolés, des binomes et de la fonction discriminative dans les meilleures conditions statistiques.

b) Si nous substituons à la première limite la limite idéale, nous obtenons :

100 % de bilans bien classés en ce qui concerne les cholostases ( M = - 2,50).

89 % de bilans bien classés en ce qui concerne les cholostases d'origine extra-hépatique et les néoplasies (M= 87). (soit 92 % de malades bien classés).

98 % de bilans bien classés en ce qui concerne les cholostases intra-hépatiques et les néoplasies (M = +6,50).

## 4° - Valeur discriminative globale réelle de la fonction.

i) en utilisant la limite "moyenne des moyennes"

96 % de bilans bien classés
96 % de BONNE orientation diagnostique

ii) en utilisant la limite "idéale"

97 % de bilans bien classés

97 % de BONNE orientation diagnostique.

## II - COMPARAISON DES VALEURS DISCRIMINATIVES DES PARAMETRES BIOLOGIQUES ISOLES, DES BINOMES ET DE LA FONCTION DISCRIMINANTE.

### 1° - Valeur discriminative des meilleurs paramètres biologiques isolés.

Aucun paramètre ne donne de valeur discriminative globale atteignant réellement 50 %.

L'utilisation des Phosphatases alcalines ne permet de séparer que les cholostases ; celle des L.D.H. permet de séparer les cholostases qu'elle-qu'en soit leur origine, des néoplasies.

Rappelons : groupe 1 = Néoplasies

groupe 2 = Cholostase d'origine mécanique (extra-hépatique)

groupe 3 = Cholostase d'origine médicale (intra-hépatique).

On a pour les P.A. : C2-3 = 1,08
Pourcentage de bien classés :
75 % pour C 2-3

On a pour les L.D.H. : C 1-2 = 0,94
Pourcentage de bien classés :
67 % pour C 1-2

Les pourcentages de bonne orientation diagnostique (malades bien classés) sont respectivement 76 % et 69 % ; assez peu différente des pourcentages de bilans biologiques bien classés.

## 2° - Valeur discriminative des meilleurs binomes

a) Reprenons l'étude faite au chapitre V, paragraphe 5 concernant le binome "C"

Nous avions :

C 1-2 = 1,65 soit 80 % de bien classés

C 2-3 = 1,68 soit 80 % de bien classés

C 1-3 = 2,73 soit 93 % de bien classés

La valeur discriminative globale du binome (en ce qui concerne les bilans) est de 86 % correspondant à un pourcentage de malades bien classés de 87,5 %.

b) La meilleure discrimination entre les cholostases était proposée par le binome R2 ; elle donnait 88 % de bilans et 89 % de malades bien classés.

## 3° - Valeur discriminative de la fonction discriminante

Reprenons l'étude faite au chapitre VI, I, paragraphes 1, 2 et 4. Nous avons :

C 1-2 = 1,66 soit 85 % de bilans bien classés
ou 88 % de bonne orientation diagnostique

C 2-3 = 2,33 soit 98 % de bilans bien classés
98,5 % de bonne orientation diagnostique

C 1-3 = 3,43 soit 99 % de bilans bien classés
100 % de bonne orientation diagnostique

et valeur discriminative globale = 95,5 %, correspondant à 95,5 % de malades bien classés.

## 4° - Brève conclusion

L'utilisation de la fonction discriminante

$$Fd = R1 + R2 + I + C + E$$

nous donne donc une discrimination très intéressante par elle-même

puisque dans 96 % elle permet rétrospectivement de poser seule le bon diagnostic. Cette discrimination est de loin supérieure à celles que l'on obtenait par l'analyse binomiale ou par l'étude isolée d'un paramètre biologique unique.

Cette discrimination, si nous substituons à la limite "moyenne" la limite idéale, ressort en fait à 97 % ; 7 dossiers ( 6 de néoplasie et 1 de cholostase extra-hépatique) étant mal classés.

Dans la présentation de notre matériel d'étude, nous faisions ressortir que, dans 17 cas, le diagnostic n'avait été établi qu'à l'intervention ou à la vérification nécropsique anatomo-pathologique, ou que tardivement par l'évolution ultérieure de la maladie, ce qui représentait une valeur discriminative de l'ensemble des moyens d'investigation employés, à savoir : éléments cliniques, biologiques, laproscopiques, scintigraphiques, radiologiques, endoscopiques, à l'exclusion évidemment de notre analyse multifactorielle - de 92,5 %.

L'utilisation de la fonction discriminante pourrait donc permettre d'affiner le diagnostic, d'autant plus que les problèmes de diagnostic différentiel se posent essentiellement entre les deux groupes de cholostases.

En ne considérant que ces seules cholostases, et en utilisant la limite idéale, la discrimination ressort à 100 % ; alors que les moyens d'investigation employés à l'exclusion de cette technique ne faisaient le diagnostic que dans 81 % des cas.

## III - APPLICATION DE LA FONCTION A D'AUTRES HEPATOPATHIES DE TYPE HEPATITIQUE.

Nous avons testé cette fonction sur 60 bilans d'hépatite virale cytolytique, non cholostatique et modérément ou non inflammatoire.

Dans tous les cas, la valeur de Fd a été inférieure à -17, 5, ceci que le bilan ait été fait à une phase tardive ou au début de la maladie. Donc, les résultats orientaient vers une atteinte de type intra-hépatique et la fonction était bien applicable.

Nous avons également testé cette fonction sur 50 bilans biologiques de cirrhoses d'origine exogène

Dans 47 cas, les valeurs de Fd a été inférieure à -12, 8

Dans 3 cas, nous obtenions des valeurs de Fd positives et assez élevées, orientant plutôt vers une atteinte de type extra-hépatique. Il est à noter que ces 3 cas correspondaient à une phase de décompensation ictéro-ascitique de la cirrhose, avec en laparoscopie un aspect très net d'hypertension portale. Ce qui peut expliquer le déplacement de Fd vers le haut. Quoi qu'il en soit, la fonction orientait vers une affection de type hépatitique dans 94 % des cas.

## IV - APPORT DE L'UTILISATION DE LA FONCTION DISCRIMINANTE AU DIAGNOSTIC DU TYPE DES CHOLOSTASES

Nous allons reprendre ici, en les détaillant, les dossiers des patients atteints de cholostase d'origine extra ou intra-hépatique, et pour lesquels les investigations cliniques, laparoscopiques, biologiques, radiologiques simples, à l'exclusion de notre technique d'analyse multi-factorielle évidemment, ne permettaient pas de faire le diagnostic ou donnaient une mauvaise orientation diagnostique.

### 1° - Mr BET... Mar... (48 ans)

admis pour ictère à la cinquième semaine, sans douleur, avec un amaigrissement important de près de 10 Kgs, et précédé d'une courte phase fébrile.

Aucun antécédent notable.

Avant son admission les transaminases n'avaient jamais dépassé 400 U.F.

Lors de son hospitalisation :

Biologie rétentionnelle évoquant un obstacle

Enzymologie rétentionnelle très évocatrice d'obstacle

Laparoscopie : Cholostase majeure avec bord antérieur mousse évoquant plutôt un obstacle.

B.S.P. sanguine (2 pentes) en zone douteuse mais B.S.P. urinaire évoquant un obstacle.

Cathétérisme rétrograde de la papille et opacification des voies biliaires : Pas d'opacification des voies biliaires intra-hépatiques.

Clinique : Ictère constant, progressif, non prurigineux
Asthénie assez importante
Absence de douleur

On décide alors d'une laparotomie exploratrice, mais le malade doit être opéré en urgence pour hémorragie digestive par ulcère du bulbe. A l'intervention : pas d'obstacle visible, foie de cholostase majeure.

Prélèvement histologique : Hépatite cholostatique pure typique.

4 examens biologiques ont été faits, entre son admission et l'intervention. Les quatre analyses multi-factorielles donnaient des valeurs de la fonction Fd comprises entre -17 et -174, ce qui évoquait une atteinte intra-hépatique de traitement non chirurgical.

2° - Mr BOU... Myr... (72 ans)

admis pour cholostase majeure "liée, très certainement à un obstacle sur les voies biliaires".

Biologie et enzymologie évoquant avant tout un obstacle.

Laparoscopie hésitant entre cholostase mécanique ou médicale.

B.S.P. urinaire (pas de B.S.P. sanguine) évoquant plutôt une atteinte hépatitique.

Cathétérisme des voies biliaires : Pas d'opacification du cholédoque.

Clinique évoquant avant tout un obstacle.

Devant les résultats des diverses investigations, on s'oriente plutôt vers un diagnostic de cholestase mécanique et on pratique une laparotomie qui montre l'absence d'obstacle. L'Histologie confirme alors le diagnostic d'hépatite cholostatique pure.

Plusieurs bilans biologiques (3) ont été faits entre son admission et l'intervention ; les trois analyses multi-factorielles donnaient des valeurs de Fd comprises entre -14 et -56, ce qui évoquait une atteinte de type hépatitique de traitement non chirurgical.

3° - Mme SEV... Mar... (60 ans)

admise en chirurgie pour "ictère d'origine mécanique absolument typique tant biologiquement que cliniquement".

Lors de l'hospitalisation :

Biologie et enzymologie typiques d'un obstacle mécanique.

2 B.S.P. sanguines (2 pentes) et urinaires évoquant un obstacle.

La Laparoscopie est plutôt en faveur d'une cholostase de type médical.

On profite d'un épisode passager de déjaunissement pour faire une biligraphie, qui est normale.

Quelques jours après cette biligraphie, une onde de transaminasémie à 490-950 vient confirmer la cholostase médicale. De plus l'histologie confirme également l'hépatite.

2 bilans biologiques avaient été faits entre son admission et la phase de déjaunissement. Les analyses multi-factorielles faites alors donnaient des valeurs de Fd de -15 et -84, ce qui orientait le diagnostic dans le sens Hépatite.

4° - Mme DEG... Cla... (26 ans)

admise en réanimation pour ictère progressivement croissant et intense après accouchement prématuré de deux jumeaux, s'accompagnant d'hyper-leucocytose, d'hyperazotémie et de troubles de la coagulation par coagulums intra-vasculaires.

Biologie évocatrice d'un obstacle.
Clinique dominée par le syndrome infectieux.
Laparoscopie plutôt en faveur d'une cholostase médicale.

Malgré les problèmes de coagulation, devant l'absence de diagnostic, il est décidé de recourir, après préparation de la malade, à une ponction biopsie hépatique. Malheureusement, un incident impose l'intervention d'urgence qui montre, entre autre, l'absence d'obstacle sur les voies biliaires.

L'histologie confirmera le diagnostic et le diagnostic de Syndrome de SHEEHAN sera évoqué.

3 bilans biologiques ont été faits avant la date d'intervention, les analyses multi-factorielles faites alors donnaient pour Fd les valeurs suivantes : -77, -45 et -60, ce qui orientait le diagnostic vers une cholostase d'origine intra-hépatique de traitement non chirurgical.

5° - Mme CHE... Ant... (81 ans)

admise pour ictère survenu brutalement, sans phase prodomique et de type mécanique.

Biologie et enzymologie de rétention mécanique.
Laparoscopie de cholestase majeure vraisemblablement par obstacle.
B.S.P. (2 pentes) évoquant un obstacle.

La malade n'est pas opérée (âge). L'évolution et surtout l'histologie feront le diagnostic d'hépatite cholostatique pure.

2 bilans biologiques ont été faits , les analyses multi-factorielles donnaient pour Fd les valeurs suivantes : -4 et -8, 5 et orientaient vers le diagnostic de cholostase d'origine hépatique.

Ces valeurs de Fd assez faibles sont quand même à la limite de la significabilité et bien que dans la zone cholostase d'origine intra-hépatique, nous ne pouvons considérer ces résultats comme hautement évocateurs.

6° - Mr DAN. . . Jea. . . (38 ans)

est hospitalisé en réanimation à la suite d'une intervention pour suspicion d'obstacle mécanique, chez un éthylique.

Biologie et clinique étaient alors très évocatrices d'une rétention de type mécanique.

L'intervention avait montré l'absence d'obstacle sur les voies biliaires.

L'évolution a malheureusement été fatale. Décès dans un tableau de coma hépatique.

2 bilans biologiques faits immédiatement après l'intervention, ont donné, après analyse multi-factorielle, des valeurs -29 et -32 pour Fd, ce qui orientait vers une cholostase intra-hépatique de traitement non chirurgical.

7° - Mme MON... Gis... (41 ans)

hospitalisée en Janvier 1973 pour lithiase du cholédoque et lithiase vésiculaire. Traitement : Cholédocotomie + cholécystectomie (10/1/73). Réhospitalisée pour poussée fébrile, subictère avec hyperleucocytose et accélération de la vitesse de sédimentation, le 23 mars 1973.

Clinique évoquant plutôt une atteinte de type mécanique.

Biologie et enzymologie typiques d'obstacle.

3 épreuves à la B.S.P. (2 pentes) sont en faveur d'un obstacle, mais leurs épreuves urinaires sont plutôt évocatrices d'une hépatite.

La ponction-biopsie hépatique est en faveur d'une hépatite, sans pouvoir affirmer le diagnostic.

Une cholangiographie rétrograde par cathétérisme de la papille est effectuée qui permet de visualiser l'arbre biliaire intra-hépatique et donc d'affirmer le diagnostic d'hépatite.

4 bilans biologiques avaient été faits avant la cholangiographie rétrograde. Les analyses multi-factorielles effectuées alors donnaient pour Fd, des valeurs allant de -12,5 à -106, ce qui orientait vers une atteinte de type hépatitique de traitement non chirurgical.

8° - Mr KOP... Jea... (53 ans)

Hospitalisé à la troisième semaine d'un ictère ; au cours des premières semaines, les transaminases n'ont jamais dépassé 450 U.F.

A l'entrée : ictère intense, flamboyant ; altération importante de l'état général.

Biologie et enzymologie évoquant un obstacle (Transaminases subnormales, floculations normales contrastant avec d'importantes perturbations des tests rétentionnels.

B.S.P. sanguine de type hépatitique mais B.S.P. urinaire de type obstacle.

Laparoscopie : Foie de cholostase majeure ; Au Royer : pas d'opacification des voies biliaires. On décide alors l'intervention.

La laparotomie exploratrice avec prélèvement per-opératoire objectivera l'absence d'obstacle sur les voies biliaires. L'histologie confirmera le diagnostic d'hépatite cholostatique.

Plusieurs bilans biologiques avaient été effectués avant l'intervention. Les valeurs de Fd après analyse multi-factorielle s'échelonnaient entre -54 et -177,5, ce qui évoquait bien un diagnostic de cholostase d'origine intra-hépatique de traitement non chirurgical.

9° - Mme BIZ... And... (71 ans)

Cirrhotique, admise pour anurie avec ictère et troubles neurologiques majeurs.

Divers examens biologiques sont pratiqués, et le diagnostic hésite entre décompensation cirrhotique pré-ascitique et syndrome hépato-néphrétique.

Une tentative de laparoscopie se révèle infructueuse du fait d'adhérences.

Il est alors décidé de recourir à une laparotomie exploratrice, au moins pour pouvoir procéder à un prélèvement hépatique. On a la surprise de découvrir au cours de cette intervention un empierrement cholédocien.

Un bilan biologique avait été effectué quelques jours avant l'intervention. L'analyse multi-factorielle faite à cette occasion donnait une valeur de Fd de 86, ce qui évoquait une atteinte de type extra-hépatique de traitement chirurgical.

10° - Mme TRO... Ann... (57 ans)

Admise pour "hépatite traînante" chez une patiente porteuse d'une lithiase vésiculaire.

Cliniquement, pas de douleur, asthénie modérée, par de fièvre.
Plusieurs épisodes plus subictériques que vraiment ictériques depuis quelques semaines.

Biologiquement : Aucun renseignement pour les premières semaines de la maladie.

Au cours de l'hospitalisation, les bilans biologiques et enzymologiques effectués peuvent cadrer avec une origine mécanique ou médicale de la cholostase.

Pas de biligraphie possible (Bilirubine supérieure à 30 mg)

Devant l'absence de diagnostic, on décide de recourir à une laparotomie exploratrice qui montre un ampullome Vatérien.

Un bilan biologique avait été effectué peu après son admission ; l'analyse multi-factorielle faite alors donnait une valeur de Fd de +22, cette valeur était d'ailleurs confirmée par un bilan fait la veille de l'intervention, avec une valeur de Fd de +55.

Ces deux résultats évoquaient très fortement une atteinte de type extra-hépatique, de traitement chirurgical.

11° - Mr CRO... Gas... (74 ans)

Malade opéré l'année précédente d'un cancer de la prostate. Admis pour ictère généralisé.

Clinique, biologie et enzymologie sont peu évocatrices et peuvent cadrer aussi bien avec une cholostase mécanique ou médicale qu'avec un hépatome secondaire.

La Scintigraphie montre un gros foie homogène.

Le Transit œso-gastro-duodénol ne montre pas d'élargissement notable du cadre pancréatique.

On décide alors de pratiquer une laparotomie exploratrice qui montre un cancer de la tête du Pancréas que l'on traite par dérivation.

2 bilans biologiques avaient été effectués à 8 jours d'intervalle. L'analyse multi-factorielle donnait les valeurs de Fd suivantes : +19 et +21. Ce qui évoquait une atteinte de type extra-hépatique et donc de traitement chirurgical.

B - Brève conclusion

Nous avons résumé onze observations. Pour ces onze malades, le diagnostic n'a pu être assuré qu'à l'intervention dans 8 cas ; qu'à la cholangiographie rétrograde dans un cas ; dans un cas, une biligraphie a permis d'éliminer le diagnostic d'obstacle ; dans le dernier, l'âge de la patiente rendait délicate une intervention et c'est l'évolution et l'histologie (P.B.H.) qui ont permis de faire le diagnostic.

Ce qui fait que pour ces onze patients, ni la clinique, ni la biologie n'avaient permis d'évoquer le bon diagnostic.

Dans ces onze cas, l'utilisation de la fonction discriminante Fd aurait permis de poser le diagnostic, de type exact. Une réserve néanmoins pour un cas (justement celui où l'évolution et les éléments histologiques ont seuls permis d'apporter le diagnostic) pour lequel les valeurs de Fd trouvées sont peut-être un peu trop proches de la limite supérieure des hépatites pour être acceptées de façon indiscutable.

## V - APPORT ET LIMITES DE L'UTILISATION DE LA FONCTION DISCRIMINANTE AU DIAGNOSTIC DES CHOLOSTASES ET DES NEOPLASIES HEPATIQUES.

Comme au paragraphe IV de ce chapitre, nous allons reprendre les différents dossiers pour lesquels les moyens laparoscopiques, biologiques, cliniques, scintigraphiques ou radiologiques simples ne permettaient pas de poser le diagnostic ou donnaient une mauvaise orientation diagnostique.

Dans une deuxième partie de ce paragraphe, nous étudierons brièvement les 6 dossiers de néoplasie que notre analyse multi-factorielle a fait classer à tort dans les cholostases d'origine extra-hépa-

tiques de traitement chirurgical, ainsi que le dossier de cholostase d'origine extra-hépatique classé à tort dans les néoplasies. Nous essaierons d'expliquer dans certains cas les causes de ces erreurs et de dégager les limites d'applicabilité et de fiabilité de la fonction.

## Première Partie

1°) Nous ne reprendrons pas les onze observations résumées précédemment. Dans ces onze cas, même compte tenu de la présence dans ce paragraphe de notre étude, des néoplasies hépatiques, l'orientation diagnostique donnée par l'utilisation de la fonction discriminante conserve la même valeur. Nous étudierons seulement les 6 néoplasies hépatiques non diagnostiquées par les moyens d'investigation habituels.

2°) - Observation N° 12 - Mr AND... Ser... (41 ans)

Gastrectomisé en Mai 1971 (Péan + Dragstedt) pour "ulcère" qui s'était en fait révélé être un Adéno-carcinome gastrique au stade IV.

Réhospitalisé en Mai 1972 pour sténose antrale, mais sans aucun signe orientant vers une quelconque symptomatologie hépatique.

Réintervention : Gastro-entérostomie palliative. Lors de l'intervention, découverte de métastases hépatiques.

2 bilans biologiques avaient été pratiqués les deux semaines précédent l'intervention ; l'analyse multi-factorielle avait donné pour Fd les valeurs suivantes : +193 et +126, ce qui orientait vers une atteinte hépatique néoplasique.

3°) - Observation N° 13 - Mr GRA... Jos... (69 ans)

Admis pour intervention pour cancer du rectum.

Malade éthylique.

La biologie cadre parfaitement avec une hépatite cirrhogène.

A l'intervention (Colostomie palliative) découverte de métastases hépatiques.

Un bilan biologique avait été pratiqué avant l'intervention dont l'analyse multi-factorielle donnait une valeur de Fd DE +200, ce qui orientait vers une atteinte hépatique de type néoplasique.

4°) - Observation N° 14 - Mme HOU... Den... (70 ans)

Cancer du sein droit connu depuis 1971 et irradié.

Réhospitalisée un an plus tard pour altération de l'état général.

La scintigraphie hépatique faite à cette occasion est normale.

Les perturbations biologiques discrètes n'évoquent en rien un hépatome.

Un bilan biologique est alors pratiqué dont l'analyse multi-factorielle donne pour Fd la valeur suivante : +113, ce qui évoque un hépatome secondaire.

L'évolution viendra révéler l'hépatome 3 mois après le bilan, qui aurait déjà pu permettre de le faire suspecter.

5°) - Observation N° 15 - Mme LAR... Val... (81 ans)

Cette observation est particulièrement intéressante puisque on s'est posé pour cette malade de nombreux problèmes diagnostics.

Il s'agit d'une femme admise pour suspicion de cholécystite aigüe sur lithiase vésiculaire connue depuis 10 ans.

A l'entrée, tant la clinique que les premiers examens biologiques semblent confirmer le diagnostic. Puis se pose, à un examen, devant un taux de transaminases à 1400 U.F. (chiffre vérifié), le problème d'une affection de type hépatitique.

A l'intervention, on découvre un cancer du corps du pancréas avec des métastases hépatiques diffuses mais sans atteinte des voies biliaires.

Un bilan biologique avait été pratiqué avant cette intervention dont l'analyse multi-factorielle donnait pour Fd la valeur suivante : +184, ce qui orientait vers un hépatome secondaire.

6° et 7°) - Observations N° 16 et 17)

Ici l'analyse multi-factorielle est en défaut. Nous étudierons ces 2 cas dans la deuxième partie de ce paragraphe.

## Deuxième Partie

1°)) – Observation N° 16 - Mr DUR... Ren... (65 ans)

Malade admis en chirurgie pour varices œsophagiennes chez un cirrhotique.

Les premiers examens biologiques signent la cirrhose.

Le malade décède brutalement de ruptures incontrôlables de varices œsophagiennes.

La vérification nécropsique anatomo-pathologique révèle un Néo du pancréas avec extension loco-régionale et métastases hépatiques considérables. Apparemment, il n'y a pas de compression des voies biliaires.

Un bilan biologique dont l'analyse multi-factorielle donnait pour Fd une valeur de +85 et orientait plutôt vers une cholostase d'origine extra-hépatique et de traitement chirurgical.

En fait, il s'agissait d'une double affection : Cirrhose éthylique et Hépatome secondaire du foie. Nous avons montré au paragraphe III de ce même chapitre que la fonction discriminante Fd prenait

en règle des valeurs négatives dans les cirrhoses. Le mélange des deux affections fait que Fd a tendance à prendre une valeur intermédiaire et moyenne par rapport à celle qu'elle aurait pour chacune des deux affections séparées. Il n'y a donc pas, à proprement parler, de mauvaise orientation diagnostique ; mais plutôt d'une limite d'applicabilité de la fonction. Le problème diagnostic ne peut donc pas, dans ce cas, être résolu par notre analyse multi-factorielle.

2°) - Observation N° 17 - Mr LAB... Rao... (56 ans)

Traité par cobaltothérapie en Janvier 1972 pour Cancer pulmonaire.

Réhospitalisé en Juillet pour subictère récent et clinique et biologie évoquant avant tout une cholostase d'origine mécanique.

La scintigraphie est normale.

La B.S.P. est du type des cholostases d'origine mécanique.

Le malade décède en Octobre. La vérification antomo-pathologique nécropsique révèle des métastases hépatiques avec compression du pédicule hépatique (Adéno-Carcinome mal différencié, mais le Cancer primitif n'est pas retrouvé).

Un bilan biologique avait été fait, dont l'analyse multi-factorielle donnait pour Fd une valeur de +22, orientant vers une cholostase d'origine extra-hépatique. Cette anomalie d'orientation s'explique par les compressions exercées par les métastases hépatiques au niveau du pédicule hépatique. Il ne s'agit donc pas, ici non plus, d'une véritable erreur d'orientation, mais également d'une limite d'utilisation de la fonction discriminante.

3°) - Observation N° 18 - Mme ALA... Jea... (69 ans)

Hospitalisée pour bilan : amaigrissement, asthénie, anorexie.

Malade subictérique, foie à bord inférieur tranchant.

Scintigraphie : métastases multiples.
Cyto-diagnostic d'ascite douteux.

La vérification nécropsique anatomo-pathologique retrouve les métastases sans compression des voies biliaires.

Un bilan biologique avait été effectué dont l'analyse multi-factorielle donne pour Fd la valeur suivante : +65, ce qui orienterait plutôt vers une affection hépatique de traitement chirurgical.

Ici, notre analyse multi-factorielle se trouve nettement en défaut. Rien ne pouvant expliquer le résultat trouvé.

4°) - Observation N° 19 - Mr CAM... Jea... (80 ans)

Malade atteint d'hémochromatose idiopathique au stade de pré-cirrhose.

Opéré en Octobre 1969 pour une double tumeur villeuse du rectum.

Réhospitalisé en Avril 1973 pour "métastases hépatiques".

Cliniquement : foie marronné, subictère.
Biologie évocatrice de métastases hépatiques.
Scintigraphie montrant de nombreuses lacunes.

Un bilan biologique avait été effectué dont l'analyse multi-factorielle donnait pour Fd la valeur suivante : +55, ce qui orientait plutôt vers une affection hépatique de traitement chirurgical.

Cette mauvaise orientation diagnostique apparente s'explique par la conjonction des deux affections (pré-cirrhose et métastases). Comme nous l'avions dit pour l'observation n° 16, il s'agit ici d'une limite d'applicabilité de la fonction.

5°) - Observation N° 20 - Mr CUL... Rog... (75 ans)

Malade atteint de cancer gastrique, avec suspicion de métastases hépatiques.

A l'intervention, importantes métastases hépatiques.

Un bilan biologique donnait pour Fd la valeur suivante : +86, soit très proche de la limite néoplasies/cholostase d'origine extra - hépatique que nous avons établi à +87.

Si statistiquement, il nous faut compter ce cas dans les mal-classés, nous pensons qu'en présence d'un résultat aussi limite, nous aurions redemandé un bilan pour vérifier ce résultat ; de toute façon, il ne nous aurait pas fait conclure formellement à une cholostase de traitement chirurgical.

6°) - Observation N° 21 - Mr COR... Mau... (68 ans)

Malade porteur d'un cancer bronchique.

Recherche systématique de métastases hépatiques. Il n'y avait à l'époque aucun élément clinique ou biologique en faveur d'un hépatome secondaire.

La scintigraphie objective des lacunes multiples (l'évolution confirmera qu'il s'agissait bien de métastases hépatiques).

L'analyse multi-factorielle du bilan biologique donnait une valeur de Fd de +31, ce qui aurait incité à évoquer le diagnostic d'affection hépatique de traitement chirurgical. En fait ce résultat s'explique par l'absence quasi totale de perturbations du bilan biologique, la seule anomalie étant un taux de Gamma-globulines à 28 en codage, c'est-à-dire à 20,04 %.

Il est certain qu'en cas d'absence de pertrubation du bilan biologique, la valeur de Fd tend vers 0 et qu'il faut donc un minimum de pertrubation du bilan biologique pour que la fonction soit applicable.

7°) - Observation N° 22 - Mr SCH... Rog... (68 ans)

Ampullome Vatérien, typique tant biologiquement que cliniquement et que radiologiquement ; vérifié par une intervention.

L'analyse multi-factorielle du bilan biologique donne une valeur de Fd de +196 qui évoque un hépatome secondaire. Nous n'avons aucune explication possible à ce résultat erronné.

## Troisième Partie

### Brève Conclusion

Nous avons rappelé 22 observations.

1°) Dans 17 cas, le diagnostic n'avait pu être fait par les moyens cliniques, laparoscopiques, biologiques, radiologiques ou scintigraphiques habituels ou dans les délais acceptables. L'utilisation de la fonction discriminante permet de classer correctement 15 de ces 17 observations.

Un cas de néoplasie est classé semble-t-il, à tort dans les cholostases de traitement chirurgical (observation n°17). En fait, notre système discriminatif est fonction du retentissement hépatique de l'affection en cause et, dans ce cas, il existait une compression des voies biliaires par des métastases ; il est logique que le point se soit ainsi déplacé. Il s'agit d'une limite de la méthode et non d'une mauvaise orientation véritable.

Un cas de cholostase extra-hépatique de traitement chirurgical est classé dans les néoplasies (observation n° 22). Nous n'avons aucune explication. L'utilisation de notre analyse multi-factorielle nous conduit donc ici vers un faux diagnostic.

2°) Dans 5 cas, le diagnostic n'avait pas posé de problèmes mais notre analyse multi-factorielle nous conduisait apparemment à un diagnostic erronné.

Dans un cas, les perburbations du bilan biologique étaient quasi négligeables. En l'absence de perturbation du bilan, Fd prend la valeur -5. Ce qui explique le résultat apparemment erronné obtenu dans l'observation n° 21.

Dans un cas (observation n° 20), nous classons le malade à tort, mais à la limite supérieure des cholostases – Fd = 86 et limite = +87 –. Nous comptabiliserons cependant ce cas dans les erreurs diagnostiques.

Dans deux cas (observations n° 16 et 19), nous avons à faire à la conjonction de deux types d'hépatopathie (néoplasique et cirrhotique). Si la fonction Fd tend à prendre des valeurs positives élevées dans les néoplasies, elle tend au contraire à prendre des valeurs négatives dans les affections cirrhotiques, comme nous l'avons montré au paragraphe III de ce même chapitre.

Dans un cas (observation n° 18), nous classons à tort la malade dans les cholostases de traitement chirurgical, sans avoir d'explication à cette erreur.

3°) En résumé

a) L'applicabilité de notre analyse dixcriminante dépend, dans certains cas, au moins de l'unicité du type d'affection en cause.

b) Pour être applicable, il est nécessaire d'atteindre un certain seuil de perturbations biologiques. Mis à part le dossier précité (observation n° 21), le total, en codage, des perturbations des paramètres biologiques retenus dépassait 145.

c) Nos résultats dépendent uniquement du retentissement hépatique de l'affection en cause et non pas du type exact de l'affection ; par exemple, des métastases hépatiques entraînant une compression importante au niveau du pédicule hépatique provoqueront, au niveau hépatique, les pertrubations dues à un obstacle et il est normal de classer alors ce cas dans les cholostases d'origine extra-hépatique. Nous reposons en fait la règle de l'unicité de l'affection.

d) Dans 3 cas, les résultats proposés par notre analyse discriminante sont faux, bien qu'en théorie notre analyse discriminante soit parfaitement applicable.

e) En conclusion, si l'on ne tient compte que des bilans pour lesquels le chiffre total de perturbations est suffisant, et des malades où à priori rien ne nous permet de douter de la non unicité de l'affection (on exclue donc 2 malades atteint de néoplasies mais présentant également une hépatite subaigüe d'origine exogène, en plus des observations détaillées plus haut, et ne répondant pas à la règle édictée), notre analyse discriminante est en mesure d'apporter une bonne orientation diagnostique dans plus de 96 % des cas correspondant à une valeur discriminative de plus de 98 % de la fonction.

Chapitre VII

# SYNTHESE

## I - ELEMENTS DE TRAVAIL

Nous avons étudié 106 dossiers de malades atteints de cholostase d'origine intra-hépatique, de cholostase d'origine extra-hépatique et de traitement chirurgical ou de néoplasies hépatiques primitives ou secondaires.

Dans 17 cas, le diagnostic exact n'avait pu être porté soit avant une intervention, soit avant une cholangiographie rétrograde (examen qui, s'il tend à devenir plus courant, n'est pas encore un moyen diagnostic de pratique habituelle), soit n'avait pu être porté que tardivement.

Dans cinq cas, une intervention chirurgicale avait été indispensable pour assurer le diagnostic de Cholostase par Hépatite.

## II - APPORT DE LA BIOLOGIE AU DIAGNOSTIC

Nous nous sommes demandés si, à partir d'éléments biologiques ne nécessitant qu'un seul prélèvement par malade, il n'était pas possible d'affiner les diagnostics.

Il nous a paru regrettable que dans 17 cas sur 106 les moyens usuels n'aient pas permis le diagnostic. Ce qui correspond pour l'ensemble de ces moyens (cliniques, biologiques et, éventuel-

lement laparoscopiques, radiologiques et épreuves biologiques complexes type B.S.P.) à une valeur discriminative de 92,5 %.

Nous avons donc repris les différents paramètres biologiques et avons cherché les moyens d'affiner leur apport au diagnostic.

1°) Dans un premier temps, tant à partir de travaux sur ces sujets qu'à partir de notre propre matériel de travail, nous avons montré qu'il n'existait pas de paramètre biologique unique qui permette de proposer un diagnostic avec suffisamment de chances de bons résultats.

Le paramètre biologique qui nous a paru le plus discriminant est celui des Phosphatases alcalines, encore l'utilisation de ce seul paramètre n'est-elle acceptable que pour la seule discrimination des cholostases et, dans ce cas, nous n'avons pu classer correctement que 75 % des malades appartenant aux 2 groupes de cholostases ; la valeur discriminative globale de ce paramètre est inférieure à 50%.

2°) Dans un second temps, nous avons cherché à opposer deux par deux des paramètres biologiques d'une même famille dans une analyse binomiale.

Nous avions en effet constaté que les variations, par exemple des différents paramètres de cytolyse (Transaminases, O.C.T., L.D.H. et les iso-enzymes des L.D.H.) n'étaient pas du tout les mêmes dans les trois types d'hépatopathies, et que dans chaque groupe, l'élévation du taux d'un de ces paramètres était préférentielle.

Nous avons donc défini quatre binomes (cf. Ch.V, parag. 1, 3°). Cette fois-ci, ces binomes permettent une discrimination globale assez intéressante, puisque pour le binome "CYTOLYSE" cette discrimination atteint globalement 87,5 %, ce qui reste malheureusement encore inférieur aux 92,5 % de valeur discriminative des moyens de diagnostics usuels.

3°) Dans un troisième temps, nous nous sommes demandés s'il n'était pas encore possible d'affiner la valeur discriminative des éléments biologiques.

D'abord, nous avons essayé en retenant les deux binomes ayant la meilleure valeur discriminative, de voir quel pourcentage de bonne orientation leur conjonction pouvait apporter. Mais nous étions amené à ne garder que les bilans biologiques pour lesquels ces deux binomes avaient la même orientation ; si la valeur discriminative globale était très satisfaisante avec plus de 94 % de malades bien classés, nous avions été amené à rejeter 12 dossiers de malades (12, 5%) parce que l'orientation des deux binomes était différente.

En conséquence, nous n'avons pas gardé ce type de méthode et nous avons pensé que la simple addition linéaire des quatre binomes (la valeur positive ou négative de ces binomes donnant dans les quatre cas une même orientation diagnostique) pourrait améliorer la valeur diagnostique des éléments biologiques.

Cette analyse multi-factorielle revient à représenter chaque bilan biologique par une fonction F d; fonction discriminante, dont la valeur discriminative globale atteint 97 %. Ce qui est très intéressant.

L'utilisation de cette fonction discriminante conduit à classer correctement 15 des 17 malades pour lesquels il n'avait pas été fait de diagnostic ou pour lesquels il avait été proposé un diagnostic erronné par les moyens d'investigation usuels. Par contre, elle amène à proposer un diagnostic apparemment erronné dans cinq cas de métastases hépatiques qui ne posaient, aux examens usuels, aucun problème. De toute façon ce résultat global, avec une valeur discriminative globale de 97 % est à opposer aux 92, 5 % de valeur discriminative des éléments usuels.

Nous avons donné au parag. V, 3ème partie du chapitre VI, des explications à certaines erreurs apparentes dues à notre méthode.

Si l'on tient compte des limites d'utilisation que l'on peut poser à priori, la valeur discriminative de notre fonction discriminante s'élève alors à 98 %. Nous étudierons ces limites dans le paragraphe suivant de notre conclusion.

Pour l'établissement de la fonction discriminante, nous demandons de bien vouloir se reporter

1°- aux tables de codage, en annexes, et éventuellement au paragraphe II, 3°, du chapitre III.

2°- au chapitre V, paragraphe I, 3°, pour l'analyse binomiale et la constitution des binomes.

3°- au chapitre V, paragraphe II, 2° et 3°, pour la constitution de la fonction discriminante.

## III - LIMITES ET CRITIQUES DE NOTRE ANALYSE MULTI-FACTORIELLE.

### 1° - Limites d'applicabilité

Nous avons montré au chapitre VI (3° du parag. V), que plusieurs résultats aberrants de notre analyse multi-factorielle s'expliquaient en fait par la conjonction de plusieurs types d'hépatopathie. Il est certain que la valeur Fd de notre fonction discriminante tend à s'établir en fonction de l'intensité des différentes hépatopathies en cause et n'est donc plus le reflet d'une maladie.

D'autre part cette fonction ne traduit en fait que le retentissement hépatique de la maladie causale (à noter que quelques modifications biologiques peuvent être le fait de la maladie causale même quand celle-ci est extra-hépatique). Ce qui explique que des métastases comprimant le pédicule hépatique feront biologiquement classer ce dossier, du moins si l'intensité de cette compression est assez importante, parmi les cholostases d'origine extra-hépatiques et de traitement chirurgical.

Enfin, en l'absence de perturbations du bilan biologique, la fonction Fd prend la valeur Fd = -5. Pour que notre analyse multi-factorielle soit applicable, il faut que la somme, après codage, du taux des paramètres constituant la fonction discriminante, soit supérieure à 145 (pour la seule discrimination entre cholostases, un total de 115 est suffisant).

## 2° - Inconvénients de cette méthode

a) tenant à la qualité des tests biologiques

Certains paramètres biologiques : L.A.P., Iso enzymes des L.D.H., Gamma-glutamyl-transpeptidases, Estérases A. et C. ne sont pas encore de détermination courante.

b) tenant à notre type d'analyse multi-factorielle

Pour pouvoir additionner des éléments exprimés en unités différentes, nous avons dû établir un système de codage qui complique l'utilisation de notre fonction discriminante.

c) tenant à nos résultats biologiques

Les déterminations biologiques sont faites à Liège. Le transport et sa durée modifient très certainement les résultats bruts, mais malheureusement de façon différente pour chaque paramètre biologique. Nos déterminations risquent de ne pas être applicables à partir d'autres laboratoires, du moins sans correction à déterminer en fonction du laboratoire.

## 3° - Critiques

Notre fonction discriminante nous donne une valeur discriminative de 97 % correspondant à un pourcentage de dossiers bien classés de 93 %.

Nous pouvons seulement espérer que l'application à d'autres hépatopathies que celles ayant servi à déterminer cette fonction discriminante donnera des résultats similaires.

Faute de matériel, nous n'avons pu tester cette fonction que sur 7 cas de nouvelles cholostases extra-hépatiques, 5 cas de cholostases intra-hépatiques et 11 cas de néoplasies. Nous avons obtenu dans ces 23 cas, 100 % de bons diagnostics. Ceci n'est évidemment pas suffisant mais nous confirme dans notre sentiment que notre analyse multi-factorielle est bien applicable en dehors des cas ayant servi à sa détermination.

Chapitre VIII

# CONCLUSIONS

A condition d'étudier simultanément un certain nombre de paramètres biologiques, choisis et corrigés en fonction de certaines règles, il est possible d'obtenir une approche exacte du diagnostic des cholostases, qu'elles soient de traitement chirurgical ou non chirurgical, et des néoplasies hépatiques dans plus de 93 % des cas.

Si nous tenons compte des limites d'applicabilité de notre analyse multi-factorielle, ce pourcentage de bonne approche diagnostique passe à 96 %.

Lors de notre étude, les moyens d'investigation classiques à l'exclusion des moyens chirurgicaux, avaient permis de porter un diagnostic exact, et dans un délai normal, dans 84 % des cas. La valeur discriminative de ces moyens d'investigation atteignait 92,5%. Notre analyse multi-factorielle, à partir de seuls éléments biologiques simples, avec une valeur discriminative de 97 %, apporte donc un élément important, voire un élément majeur du diagnostic.

## BIBLIOGRAPHIE

1 - J.GACH, J.PIROTTE, L.RUYTTERS, Liège
in Acta-gastro-ent. belg., 1968, 31. pp. 738-746

2 - Ch.LAVERDANT, J.MERMET, J.HALPERT, Paris
in Annales de Gastro-Entérologie et d'Hépatologie, 1970. 6 (3), pp. 193-218.

3 - P.OPOLON, Y.HECHT, G.THEODOROPOULOS, P.HADCHOUEL, A.GRYNBLAT et J.CAROLI.
in "Ictères graves" - Revue méd. et chir. des Maladies du foie. Paris, 1969, 44 N° 6, pp. 269.

4 - G.PLOMTEUX et J.TOULET, avec la coll. techn. de L.HUBENS
in Contribution de la biochimie au diagnostic des métastases hépatiques. A.F. Mad. App. Dig. - Paris 1971, 60. N°12, pp. 597-614.

5 - J.M.ROMEDER, C.GUILLE, Y.HECHT, C.GARCON et M.H.GIARD
in "Diagnostic des ictères cholostatiques. Apport de l'analyse discriminante et des composantes principales.
Path. Biol. 19, N° 19-20, pp. 871-883.

6 - R.HUSSON
in E.P.U. 11, 19, 12, 1970.

7 - L.DEMEULENAERE et R.J. WIEME (Gent)
"Voies nouvelles dans le diagnostic enzymologique en Hépatologie", in Acto gastro-ent. belg. 1971, 34, pp. 779-793.

8 - J.CAROLI et J.CHARBONNIER
"Diagnostic préopératoire clinique, biologique, laparoscopique et radiologique des ictères néoplasiques".
in Revue du Praticien X N° 23.

9 - A.CHARBONNIER, B.CYFFER, D.SCHWARTZ et A.VESSEREAU
in Revue Internationale d'Hépatologie. 7, 1955, pp. 1039-1064.

10 - in Revue Internationale d'Hépatologie. 5, 1962, pp. 685-702.

11 - Y.GEFFROY, L.LELIEVRE, R.COLIN (Rouen)
in Cahiers R.M.F. Avril 1963, pp. 207-214.

12 - R. ROTTERS et L. DEMEULENAERE (Gent)
in Acta-gastro-ent. belg., 1966, 29, pp. 821-830

13 - G. IDEO, N. DIOGUARDI
"Gamma-glutamyl-transpeptidases as a diagnostic aid.
in : The Lancet. 1970, 2, pp. 1036.

14 - C. HUGUET et O. AZZOPARDI (Paris, St-Antoine. Colloque du 7 Juin 1969.
in R. M. F. 1970, 45, N° 2.

15 - M. ZEIN et G. DISCOMBE
"Serum-gamma-glutamyl-transpeptidases as a diagnostic aid.
in : The Lancet, 1970, 2, pp. 748-750.

16 - M. MIGEON
"Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques".
in : Thèse de Médecine, Lyon, 1952.

17 - J. P. ETIENNE, N. GUEROULT, P. BOUILLOT et J. C. CHAPUT
"Hépatites virales"
in : Méd. et Chir. Dig. 1972, 1., pp. 173-177.

18 - E. CARLSTRØM, Y. EDLUNG, H. A. HANSEN, K. KUYOSAN et B. VEDINIUS
"Hepatic test in the differencial diagnosis of jaundice".
in : Scand. J. Clin. Lab. invest. 1963, 15. 3.

19 - TH. WIELAND, WACHSMUTH
in : Biochhem. Z pp. 185-334.

# ANNEXES - CODAGES

## I - CODAGE DES TRANSAMINASES S.G.O.T. et S.G.P.T.

raison = 1
pas = 1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 53 | si inférieur à | 1030 mUI |
| 05 | si inférieur à | 40 mUI | 54 | " | 1075 |
| 10 | " | 41 | 55 | " | 1121 |
| 11 | " | 43 | 56 | " | 1168 |
| 12 | " | 46 | 57 | " | 1216 |
| 13 | " | 50 | 58 | " | 1265 |
| 14 | " | 55 | 59 | " | 1315 |
| 15 | " | 61 | 60 | " | 1366 |
| 16 | " | 68 | 61 | " | 1418 |
| 17 | " | 76 | 62 | " | 1471 |
| 18 | " | 85 | 63 | " | 1525 |
| 19 | " | 95 | 64 | " | 1680 |
| 20 | " | 106 | 65 | " | 1736 |
| 21 | " | 118 | 66 | " | 1793 |
| 22 | " | 131 | 67 | " | 1851 |
| 23 | " | 145 | 68 | " | 1910 |
| 24 | " | 160 | 69 | " | 1970 |
| 25 | " | 176 | 70 | " | 2031 |
| 26 | " | 193 | 71 | " | 2093 |
| 27 | " | 211 | 72 | " | 2156 |
| 28 | " | 230 | 73 | " | 2220 |
| 29 | " | 250 | 74 | " | 2285 |
| 30 | " | 271 | 75 | " | 2351 |
| 31 | " | 293 | 76 | " | 2418 |
| 32 | " | 316 | 77 | " | 2486 |
| 33 | " | 340 | 78 | " | 2555 |
| 34 | " | 365 | 79 | " | 2625 |
| 35 | " | 391 | 80 | " | 2796 |
| 36 | " | 418 | 81 | " | 2868 |
| 37 | " | 446 | 82 | " | 2941 |
| 38 | " | 475 | 83 | " | 3015 |
| 39 | " | 505 | 84 | " | 3080 |
| 40 | " | 536 | 85 | " | 3156 |
| 41 | " | 568 | 86 | " | 3233 |
| 42 | " | 601 | 87 | " | 3311 |
| 43 | " | 635 | 88 | " | 3390 |
| 44 | " | 670 | 89 | " | 3470 |
| 45 | " | 706 | 90 | " | 3551 |
| 46 | " | 743 | 91 | " | 3633 |
| 47 | " | 781 | 92 | " | 3716 |
| 48 | " | 820 | 93 | " | 3800 |
| 49 | " | 860 | 94 | " | 3885 |
| 50 | " | 901 | 95 | " | 3971 |
| 51 | " | 943 | 96 | " | 4058 |
| 52 | " | 986 | 97 | " | 4146 |
| | | | 98 | " | 4235 |
| | | | 99 | " | 4325 |

## II - CODAGE DE L'O.C.T.

Raison = 1
Pas = 1

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | Non fait | | 50 | si inférieur à | 1285 mUI |
| 01 | si inférieur à | 60 mUI | 51 | " | 1335 |
| 02 | " | 61 | 52 | " | 1386 |
| 03 | " | 63 | 53 | " | 1438 |
| 04 | " | 66 | 54 | " | 1491 |
| 05 | " | 70 | 55 | " | 1545 |
| 06 | " | 75 | 56 | " | 1600 |
| 07 | " | 81 | 57 | " | 1656 |
| 08 | " | 88 | 58 | " | 1713 |
| 09 | " | 96 | 59 | " | 1771 |
| 10 | " | 105 | 60 | " | 1830 |
| 11 | " | 115 | 61 | " | 1890 |
| 12 | " | 126 | 62 | " | 1951 |
| 13 | " | 138 | 63 | " | 2013 |
| 14 | " | 151 | 64 | " | 2076 |
| 15 | " | 165 | 65 | " | 2140 |
| 16 | " | 180 | 66 | " | 2205 |
| 17 | " | 196 | 67 | " | 2271 |
| 18 | " | 213 | 68 | " | 2338 |
| 19 | " | 231 | 69 | " | 2406 |
| 20 | " | 250 | 70 | " | 2475 |
| 21 | " | 270 | 71 | " | 2545 |
| 22 | " | 291 | 72 | " | 2616 |
| 23 | " | 313 | 73 | " | 2688 |
| 24 | " | 336 | 74 | " | 2761 |
| 25 | " | 360 | 75 | " | 2835 |
| 26 | " | 385 | 76 | " | 2910 |
| 27 | " | 411 | 77 | " | 3086 |
| 28 | " | 438 | 78 | " | 3063 |
| 29 | " | 466 | 79 | " | 3141 |
| 30 | " | 495 | 80 | " | 3220 |
| 31 | " | 525 | 81 | " | 3300 |
| 32 | " | 556 | 82 | " | 3381 |
| 33 | " | 588 | 83 | " | 3463 |
| 34 | " | 621 | 84 | " | 3546 |
| 35 | " | 655 | 85 | " | 3630 |
| 36 | " | 690 | 86 | " | 3715 |
| 37 | " | 726 | 87 | " | 3801 |
| 38 | " | 763 | 88 | " | 3888 |
| 39 | " | 801 | 89 | " | 3976 |
| 40 | " | 840 | 90 | " | 4065 |
| 41 | " | 880 | 91 | " | 4155 |
| 42 | " | 921 | 92 | " | 4246 |
| 43 | " | 963 | 93 | " | 4338 |
| 44 | " | 1006 | 94 | " | 4431 |
| 45 | " | 1050 | 95 | " | 4525 |
| 46 | " | 1095 | 96 | " | 4620 |
| 47 | " | 1141 | 97 | " | 4716 |
| 48 | " | 1188 | 98 | " | 4813 |
| 49 | " | 1236 | 99 | " | 4911 |

## III - CODAGE DES L.D.H.

raison = 5
pas = 2

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | Non fait | | 50 | si inférieur à | 1915 mUI |
| 02 | Si inférieur à | 415 mUI | 52 | | 2040 |
| 04 | | 420 | 54 | | 2170 |
| 06 | | 430 | 56 | | 2305 |
| 08 | | 445 | 58 | | 2445 |
| 10 | | 465 | 60 | | 2590 |
| 12 | | 490 | 62 | | 2740 |
| 14 | | 520 | 64 | | 2895 |
| 16 | | 555 | 66 | | 3055 |
| 18 | | 595 | 68 | | 3220 |
| 20 | | 640 | 70 | | 3390 |
| 22 | | 690 | 72 | | 3565 |
| 24 | | 745 | 74 | | 3745 |
| 26 | | 805 | 76 | | 3930 |
| 28 | | 870 | 78 | | 4120 |
| 30 | | 940 | 80 | | 4315 |
| 32 | | 1015 | 82 | | 4515 |
| 34 | | 1095 | 84 | | 4720 |
| 36 | | 1180 | 86 | | 4930 |
| 38 | | 1270 | 88 | | 5145 |
| 40 | | 1365 | 90 | | 5365 |
| 42 | | 1465 | 92 | | 5590 |
| 44 | | 1570 | 94 | | 5820 |
| 46 | | 1680 | 96 | | 6055 |
| 48 | | 1795 | 98 | | 6295 |

## IV - CODAGE DES V. ISO - LDH

Pas = 5
Raison = 0,2

| | | |
|---|---|---|
| 00 | si non fait | |
| 05 | si inférieur à | 4,5 % |
| 10 | - | 4,7 |
| 15 | - | 5,1 |
| 20 | - | 5,7 |
| 25 | - | 6,5 |
| 30 | - | 7,5 |
| 35 | - | 8,7 |
| 40 | - | 10,1 |
| 45 | - | 11,7 |
| 50 | - | 13,5 |
| 55 | - | 15,5 |
| 60 | - | 17,7 |
| 65 | - | 20,1 |
| 70 | - | 22,7 |
| 75 | - | 25,5 |
| 80 | - | 28,5 |
| 85 | - | 31,7 |
| 90 | - | 35,1 |
| 95 | - | 39,7 |

## V -CODAGE DES PHOSPHATASES ALCALINES

raison = 0,1
pas = 2

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 38,5 U. Bodansky |
| 02 | si inférieur à | 6,1 U. Bodansky | 52 | | 41,1 |
| 04 | | 6,3 | 54 | | 43,8 |
| 06 | | 6,6 | 56 | | 46,6 |
| 08 | | 7,0 | 58 | | 49,5 |
| 10 | | 7,5 | 60 | | 52,5 |
| 12 | | 8,1 | 62 | | 55,6 |
| 14 | | 8,8 | 64 | | 58,8 |
| 16 | | 9,6 | 66 | | 61,1 |
| 18 | | 10,5 | 68 | | 64,5 |
| 20 | | 11,5 | 70 | | 68 |
| 22 | | 12,6 | 72 | | 71,6 |
| 24 | | 13,8 | 74 | | 75,3 |
| 26 | | 15,1 | 76 | | 79,2 |
| 28 | | 16,5 | 78 | | 83,1 |
| 30 | | 18 | 80 | | 87,1 |
| 32 | | 19,6 | 82 | | 91,2 |
| 34 | | 21,3 | 84 | | 95,3 |
| 36 | | 23,1 | 86 | | 99,6 |
| 38 | | 25 | 88 | | 104 |
| 40 | | 27 | 90 | | 108,5 |
| 42 | | 29,1 | 92 | | 113,1 |
| 44 | | 31,3 | 94 | | 117,8 |
| 46 | | 33,6 | 96 | | 122,6 |
| 48 | | 36 | 98 | | 127,5 |

## CODAGE DES GAMMA-GLUTALINES-TRANSPEPTIDASES

Raison = 0, 5
Pas = 2

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 160, 5 mUI |
| 02 | si inférieur à | 10, 5 mUI | 52 | | 173 |
| 04 | | 11 | 54 | | 186 |
| 06 | | 12 | 56 | | 199, 5 |
| 08 | | 13, 5 | 58 | | 213, 5 |
| 10 | | 15, 5 | 60 | | 218 |
| 12 | | 18 | 62 | | 233 |
| 14 | | 21 | 64 | | 248, 5 |
| 16 | | 24, 5 | 66 | | 264, 5 |
| 18 | | 28, 5 | 68 | | 281, 0 |
| 20 | | 33 | 70 | | 298 |
| 22 | | 38 | 72 | | 315, 5 |
| 24 | | 43, 5 | 74 | | 333, 5 |
| 26 | | 49, 5 | 76 | | 352 |
| 28 | | 56 | 78 | | 371 |
| 30 | | 63 | 80 | | 390, 5 |
| 32 | | 70, 5 | 82 | | 410, 5 |
| 34 | | 78, 5 | 84 | | 431 |
| 36 | | 87 | 86 | | 452 |
| 38 | | 96 | 88 | | 473, 5 |
| 40 | | 105, 5 | 90 | | 495, 5 |
| 42 | | 115, 5 | 92 | | 518 |
| 44 | | 126, 0 | 94 | | 541 |
| 46 | | 137, 0 | 96 | | 564, 5 |
| 48 | | 148, 5 | 98 | | 588, 5 |

## VII - CODAGE DES L.A.P.

raison = 2
pas = 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 128 mUI |
| 05 | si inférieur à | 40 mUI | 55 | " | 148 |
| 10 | " | 42 | 60 | " | 170 |
| 15 | " | 46 | 65 | " | 194 |
| 20 | " | 52 | 70 | " | 220 |
| 25 | " | 60 | 75 | " | 248 |
| 30 | " | 70 | 80 | " | 278 |
| 35 | " | 82 | 85 | " | 310 |
| 40 | " | 96 | 90 | " | 344 |
| 45 | " | 110 | 95 | " | 380 |

## VIII - CODAGE DES GAMMA-GLOBULINES

raison = 0,2
pas = 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 25 % |
| 05 | si inférieur à | 16 % | 55 | " | 27 |
| 10 | " | 16,2 | 60 | " | 29,2 |
| 15 | " | 16,6 | 65 | " | 31,6 |
| 20 | " | 17,2 | 70 | " | 34,2 |
| 25 | " | 18 | 75 | " | 37 |
| 30 | " | 19 | 80 | " | 40 |
| 35 | " | 20,2 | 85 | " | 43,2 |
| 40 | " | 21,6 | 90 | " | 47,4 |
| 45 | " | 23,2 | 95 | " | 51 |

## IX - CODAGE DES BETA-GLOBULINES

raison = 0,1
pas = 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 17,6 % |
| 05 | si inférieur à | 13,1 % | 55 | " | 18,6 |
| 10 | " | 13,2 | 60 | " | 19,7 |
| 15 | " | 13,4 | 65 | " | 20,9 |
| 20 | " | 13,7 | 70 | " | 22,2 |
| 25 | " | 14,1 | 75 | " | 23,6 |
| 30 | " | 14,6 | 80 | " | 25,1 |
| 35 | " | 15,2 | 85 | " | 26,7 |
| 40 | " | 15,9 | 90 | " | 28,4 |
| 45 | " | 16,7 | 95 | " | 30,2 |

## X - CODAGE DES ALPHA-2 GLOBULINES

raison = 0,1
pas = 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 13,6 % |
| 05 | si inférieur à | 9,1 % | 55 | | 14,6 |
| 10 | | 9,2 | 60 | | 15,7 |
| 15 | | 9,4 | 65 | | 16,9 |
| 20 | | 9,7 | 70 | | 18,2 |
| 25 | | 10,1 | 75 | | 19,6 |
| 30 | | 10,6 | 80 | | 21,1 |
| 35 | | 11,2 | 85 | | 22,7 |
| 40 | | 11,9 | 90 | | 24,4 |
| 45 | | 12,7 | 95 | | 26,5 |

## XI - CODAGE DU THYMOL

raison = 0,2
pas = 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 13,2 U.M.L. |
| 05 | si inférieur à | 4,2 U.M.L. | 55 | | 15,2 |
| 10 | | 4,4 | 60 | | 17,4 |
| 15 | | 4,8 | 65 | | 19,8 |
| 20 | | 5,4 | 70 | | 22,4 |
| 25 | | 6,2 | 75 | | 25,2 |
| 30 | | 7,2 | 80 | | 28,2 |
| 35 | | 8,4 | 85 | | 31,4 |
| 40 | | 9,8 | 90 | | 34,8 |
| 45 | | 11,4 | 95 | | 38,4 |

## XII - CODAGE DE LA BILIRUBINE

raison = 1
pas = 3

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 00 | si non fait | | 50 | si inférieur à | 141 mg |
| 02 | si inférieur à | 5 mg | 53 | | 158 |
| 05 | | 6 | 56 | | 176 |
| 08 | | 8 | 59 | | 195 |
| 11 | | 11 | 62 | | 215 |
| 14 | | 15 | 65 | | 236 |
| 17 | | 20 | 68 | | 259 |
| 20 | | 26 | 71 | | 281 |
| 23 | | 33 | 74 | | 306 |
| 26 | | 41 | 77 | | 331 |
| 29 | | 50 | 80 | | 357 |
| 32 | | 60 | 83 | | 384 |
| 35 | | 71 | 86 | | 412 |
| 38 | | 83 | 89 | | 441 |
| 41 | | 96 | 92 | | 471 |
| 44 | | 110 | 95 | | 503 |
| 47 | | 125 | 98 | | 537 |

VU, le Président de Thèse

J. LOYGUE

Vu, le Doyen de la Faculté

J. LOYGUE

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET